

Quinuclidine therapeutic agents

Patent number: JP3503768T
Publication date: 1991-08-22
Inventor:
Applicant:
Classification:
- international: C07D453/02; A61K31/435
- european:
Application number: JP19890501319T 19891120
Priority number(s): WO1988US04205 19881123

Also published as:

·	WO9005729 (A1)
·	WO9005525 (A1)
·	EP0409931 (A1)
·	US5162339 (A1)
·	PH26590 (A)
·	OA10023 (A)
·	DD285605 (A5)
·	AP120 (A)
·	EP0409931 (B1)
·	PT92361 (B)
·	PL161864B (B1)

less <<

Abstract not available for JP3503768T

Abstract of correspondent: **US5162339**

PCT No. PCT/US89/05338 Sec. 371 Date Jul. 20, 1990 Sec. 102(e) Date Jul. 20, 1990 PCT Filed Nov. 20, 1989 PCT Pub. No. WO90/05729 PCT Pub. Date May 31, 1990. A series of cis-3-[(cyclic) methylamino]-2-[(alpha -substituted) arylmethyl]quinuclidines, 3-[(cyclic) methylimino]-2-[(alpha -substituted) arylmethyl]quinuclidines and cis-3-[(cyclic)-methyleneamino]-2-[(alpha -substituted) arylmethyl]-quinuclidines, including their pharmaceutically acceptable salts, are disclosed. These particular compounds are found to be useful as substance P antagonists and therefore, are of value in treating gastrointestinal disorders, central nervous system disorders, inflammatory diseases and pain or migraine. Preferred member compounds include cis-3-[(2-chlorophenyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine, cis-3-[(2-trifluorophenyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine and cis-[(2-methoxyphenyl)methylamino]-2-benzhydrylquinuclidine. Methods for preparing these compounds from known starting materials are provided.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平3-503768

⑬ 公表 平成3年(1991)8月22日

⑭ Int. Cl.³
C 07 D 453/02
A 61 K 31/435

識別記号
AAB
AAH

庁内整理番号
8829-4C

※

審査請求 未請求
予備審査請求 未請求

部門(区分) 3(2)

(全 27 頁)

⑮ 発明の名称 キヌクリジン治療薬

⑯ 特 願 平2-501319

⑰ 出 願 平1(1989)11月20日

⑱ 翻訳文提出日 平2(1990)7月23日

⑲ 国際出願 PCT/US89/05338

⑳ 国際公開番号 WO90/05729

㉑ 国際公開日 平2(1990)5月31日

優先権主張 ㉒ 1988年11月23日 ㉓ 米国(US) ㉔ PCT/US 88/04205

⑳ 発 明 者 ロウエ, ジョン, アダムス, アメリカ合衆国、コネチカット・06378、ストニントン、コブサイ
ザ・サード ド・レーン・28

㉑ 出 願 人 ファイザー・インコーポレイテ アメリカ合衆国、ニュー・ヨーク・10017-5755、ニュー・ヨー
ク、イースト・フォーティセカンド・ストリート・235

㉒ 代 理 人 弁理士 川口 義雄 外4名

㉓ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BB, BE(広域特許), BF(広域特許), BG, BJ(広域特許), CF(広域特許), CG
(広域特許), CH(広域特許), CM(広域特許), DE(広域特許), ES(広域特許), FI, FR(広域特許), G
A(広域特許), GB(広域特許), HU, IT(広域特許), JP, KR, LK, LU(広域特許), MC, MG, ML
(広域特許), MR(広域特許), MW, NL(広域特許), NO, RO, SD, SE(広域特許), SN(広域特許), S
U, TD(広域特許), TG(広域特許), US

最終頁に続く

請 求 の 範 囲

1) Ar をチエニル基、フェニル基、フルオロフェニル基、
クロロフェニル基、ブromoフェニル基の何れかとし、

R を水素または1~4個の炭素原子を有するアルキル基とし、

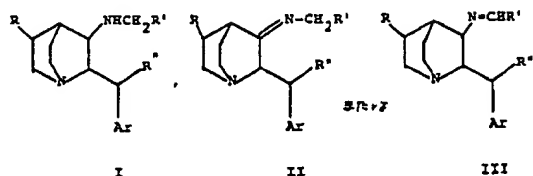
R' を5~7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、ノル
ボルニル基、ピロリル基、2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、
チエニル基、アルコキシ部分に1~3個の炭素原子を有するア
ルコキシチエニル基、ビリジル基、ヒドロキシビリジル基、キ
ノリル基、インドリル基、ナフチル基、アルコキシ部分に1~
3個の炭素原子を有するアルコキシナフチル基、ビフェニル基、
2,3-メチレンジオキシフェニル基の何れか、またはシアノ基、
ニトロ基、アミノ基、アルキル部分に1~3個の炭素原子を有
するN-モノアルキルアミノ基、フッ素、塩素、臭素、トリフ
ルオロメチル基、1~3個の炭素原子を有するアルキル基、1
~3個の炭素原子を有するアルコキシ基、アリルオキシ基、ヒ
ドロキシ基、カルボキシ基、アルコキシ部分に1~3個の炭素
原子を有するアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボ
ニル基、カルボキシベンジルオキシ基、アルコキシ部分に1~

3個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルベンジルオキシ
基、カルボキシアミド基及びアルキル部分に1~3個の炭素原
子を有するN、N-ジアルキルカルボキシアミド基の中から選
択された2つまでの置換基で置換されていることのあるフェニ
ル基の何れかとし、

R' を3~4個の炭素原子を有する分枝アルキル基、5~6
個の炭素原子を有する分枝アルケニル基、5~7個の炭素原子
を有するシクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ビリジル
基、インドリル基、ビフェニル基の何れか、またはフッ素、塩
素、臭素、トリフルオロメチル基、1~3個の炭素原子を有す
るアルキル基、アルキル部分に3個までの炭素原子を有するフ
ェニルアルキル基、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ基、
アリルオキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アルコキシ部
分に1~3個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基及び
ベンジルオキシカルボニル基の中から選択された2つまでの置
換基で置換されていることのあるフェニル基の何れかとし、

但し、前記R' が置換されていないフェニル基、ピロリル基、
チエニル基の何れかであり、かつAr がチエニル基以外である
時には、R' が置換されていないフェニル基、フルオロフェニ

ル基、クロロフェニル基、プロモフェニル基およびアルキルフェニル基以外のものであることを条件とする時の、式



で表されるキヌクリジン誘導体から選択される化合物。

2) シス配置を有する式 I で表される請求項 1 に記載の化合物。

3) 式 II で表される請求項 1 に記載の化合物。

4) シス配置を有する式 III で表される請求項 1 に記載の化合物。

5) Ar がフェニル基、R が水素、R' が 2-クロロフェニル基、R' がフェニル基である請求項 3 に記載の化合物。

6) Ar がフェニル基、R が水素、R' が 2-トリフルオロメチルフェニル基、R' がフェニル基である請求項 3 に記載の化合物。

7) Ar がフェニル基、R が水素、R' が 2-メトキシフェニル基である請求項 2 に記載の化合物。

フェニル基である請求項 2 に記載の化合物。

17) R' がビリジル基またはインドリル基である請求項 18 に記載の化合物。

18) R' が 4-ビリジル基である請求項 17 に記載の化合物。

19) R' が 3-インドリル基である請求項 17 に記載の化合物。

20) R' が置換フェニル基である請求項 18 に記載の化合物。

21) R' がフルオロフェニル基、ジフルオロフェニル基またはクロロフェニル基である請求項 20 に記載の化合物。

22) R' が 2-クロロフェニル基である請求項 21 に記載の化合物。

23) R' がトリフルオロメチルフェニル基である請求項 20 に記載の化合物。

24) R' が 2-トリフルオロメチルフェニル基である請求項 23 に記載の化合物。

25) R' がアルキルフェニル基またはアルコキシフェニル基である請求項 20 に記載の化合物。

26) R' が 4-メチルフェニル基である請求項 25 に記載の化合物。

27) R' が 2-メトキシフェニル基である請求項 25 に記載の

化合物。

8) Ar がフェニル基、R が水素、R' が 2-クロロフェニル基、R' がフェニル基である請求項 4 に記載の化合物。

9) Ar がフェニル基、R が水素、R' が 2-トリフルオロメチルフェニル基、R' がフェニル基である請求項 4 に記載の化合物。

10) Ar がフェニル基、R が水素、R' が 2-メトキシフェニル基、R' がフェニル基である請求項 4 に記載の化合物。

11) Ar がフェニル基、R が水素、R' が置換フェニル基である請求項 2 に記載の化合物。

12) R' がフェニル基または 2-チエニル基である請求項 11 に記載の化合物。

13) R' が 3-メトキシフェニル基である請求項 12 に記載の化合物。

14) R' がフェニル基であり、R' が 4-メトキシカルボニルフェニル基である請求項 12 に記載の化合物。

15) Ar がフェニル基、R が水素、R' がフリル基またはビリジル基である請求項 2 に記載の化合物。

16) Ar がフェニル基、R が水素、R' が置換されていない

化合物。

28) R' がアルコキシカルボニルフェニル基である請求項 20 に記載の化合物。

29) R' が 4-メトキシカルボニルフェニル基である請求項 28 に記載の化合物。

30) シス-3-((2-クロロフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン。

31) シス-3-((2-トリフルオロメチルフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン。

32) シス-3-((2-メトキシフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン。

33) 哺乳類の胃腸障害、中枢神経系統障害、炎症性疾患および疼痛または偏頭痛の治療に有効な医薬組成物であって、医薬的に容認できる担体または希釈剤と治療上有効量の請求項 1 に記載の化合物とを含んで成る組成物。

34) 該化合物が、Ar がフェニル基、R が水素、R' が 2-クロロフェニル基、R' がフェニル基である時の式 I で表される化合物である請求項 33 に記載の組成物。

35) 該化合物が、Ar がフェニル基、R が水素、R' が 2-

トリフルオロメチルフェニル基、R' がフェニル基である時の式Iで表される化合物である請求項38に記載の組成物。

36) 塩化合物が、Arがフェニル基、Rが水素、R' が2-メトキシフェニル基、R' がフェニル基である時の式Iで表される化合物である請求項33に記載の組成物。

37) 胃腸障害、中枢神経系統障害、炎症性疾患および疼痛または偏頭痛の治療を要する哺乳動物において前記障害疾患の治療に有効な医薬組成物であって、医薬的に容認できる担体または希釈剤と前記哺乳動物のP物質感受部位においてP物質に拮抗するのに有効な量の請求項1に記載の化合物とを含んで成る組成物。

38) 請求項1に記載の化合物の放射性同位体であって、前記化合物のトリチウムとC¹⁴同位体とから成る群から選択される放射性同位体。

39) 前記放射性同位体が、(-)-シス-3-((2-メトキシフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン-1-トリチウムまたはC¹⁴同位体である請求項38に記載の放射性同位体。

あることを開示している。また、E.J.VaravaらはJournal of Medicinal Chemistry, Vol.18, p.587(1975)においてこの研究を同系列の他のものにも拡大し、3-アミノ部分はエチルアミノ、β-フェニルエチルアミノ、β-イソプロピルアミノ、2-フルフリルアミノの何れかであるが、いかなる場合にもフェニル基自体に置換が生じることはなく、2-ベンズヒドリル部分は常に対称的に置換される(あるいは置換されない)としている。しかし上記文献ではこれらの化合物の何れかでもP物質拮抗体として有効であることを教示または示唆しているものはない。

P物質はペプチド類のタキキニン族に属する自然に発生するウンデカペプチドである。タキキニン族の名称がついたのは、平滑筋組織に対する刺激作用が過激性であるためである。より具体的に述べると、P物質は哺乳動物において生成される薬理学的に活性のニューロペプチドであり(元は消化管から分離された)、D.F.Veber らの米国特許第4,880,288号に示されているように特徴的なアミノ酸配列を有する。多くの疾病に関する病理において、P物質その他のタキキニンが広範囲に関わっていることは、十分判明している。例えば、最近になってP物質

【発明の名称】

キヌクリジン治療薬

【発明の係る技術分野】

本発明は医化学および化学療法分野の携る人々が興味を持つ新規かつ有効なキヌクリジン誘導体に係る。より詳細には、本発明はP物質に対する拮抗作用からして特に価値があると思われる、新規なシス-3-((環状)メチルアミノ)-2-((α-(置換)アリールメチル)キヌクリジン類、3-((環状)メチルイミノ)-2-((α-(置換)アリールメチル)キヌクリジン類、シス-3-((環状)メチレンアミノ)-2-((α-(置換)アリールメチル)キヌクリジン類、および医薬的に容認されるこれらの塩に係る。これらの化合物は胃腸障害、中枢神経系統障害、炎症性疾患、疼痛または偏頭痛の治療に使用されるものである。

【発明の背景】

E.J.Varavaは米国特許第3,560,510号の中で、ある種の3-アミノ-2-ベンズヒドリルキヌクリジンは、中間体にあたる対応の非置換3-ベンジルアミノ体と共に利尿剤として有効で

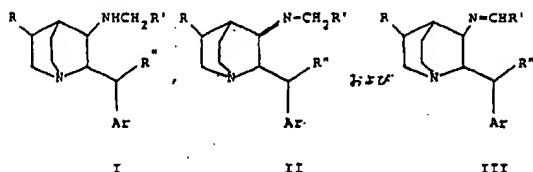
が疼痛または偏頭痛の伝達に関係する(B.E.B.Sandbergら、Journal of Medicinal Chemistry, Vol.25, p.1009(1982) 参照) 他、不安や精神分裂症のような中枢神経系統障害、ぜん息等の呼吸器疾患および変形関節炎等の炎症性疾患、潰瘍性大腸炎およびクローン病のような胃腸障害および胃腸管の疾病などにも関係することが証明された(D.Regoli "Trends In Cluster Headache", P.Sicuteri 編、Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, 1987, pp.85-95 参照)。

ここ数年来、上に挙げた様な障害や疾病をより有効に治療することを目的に、P物質を初めとするタキキニンペプチドに対する拮抗体となるペプチド様物質を開発する努力が成されて来た。このような物質はペプチド様の性質があるがために代謝されやすく、実質的な治療薬として疾病の治療に用いるには安定性を欠くという問題がある。これに対して本発明の非ペプチド拮抗体にはこの様な問題がなく、上で述べた従来のものに比べて代謝的にはるかに安定している。

【発明の開示】

本発明によると、各種の新規シス-3-((環状)メチルアミノ)-2-((α-(置換)アリールメチル)キヌクリジン化

化合物の他、対応するシス-3-[(環状)メチルイミノ]-2-[(α -置換)アリールメチル]キヌクリジンおよびシス-3-[(環状)メチレンアミノ]-2-[(α -置換)アリールメチル]キヌクリジンを、P物質拮抗体として胃腸障害、中枢神経系統障害、疼痛または偏頭痛に罹患している哺乳動物においてこれら障害の治療に用いると有効であるという驚くべき知見が得られた。より具体的に述べると、本発明の新規化合物は全て式：



のキヌクリジン誘導体であり、また医薬的に容認されるそれらの塩も含まれる。上記式中のArはチエニル基、フェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブromoフェニル基の何れかであり、Rは水素または1~4個の炭素原子を有するアルキル基である。R'は5~7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、ノルボルニル基、ピロリル基、2,3-ジヒドロベンゾフラニル基、チエニル基、アルコキシ部分に1~3個の炭素

塩素、臭素、トリフルオロメチル基、1~3個の炭素原子を有するアルキル基、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ基、カルボキシ基、アルコキシ部分に1~3個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基の中から選択された2つまでの置換基で置換しても良いフェニル基であるが、但し前記R'が置換しないフェニル基、ピロリル基またはチエニル基であり、かつArがチエニル基以外である時には、前記R'は常に置換しないフェニル基、フルオロフェニル基、クロロフェニル基、ブromoフェニル基およびアルキルフェニル基以外であるものとする。また本発明の範囲の中には、前記新規化合物の立体異性体および放射性標識形態のものも含まれるものとする。

本発明化合物はP物質拮抗体として有効である。すなわち本発明化合物は哺乳動物のP物質感受部位においてP物質の効果を相殺する能力を有するものであり、従って罹患哺乳動物において上記の障害および疾病の治療に用いる治療薬として機能することができる。また、式IIおよびIIIの化合物は式Iの最終生成物を製造する際の間体としても有効である。

本発明の化合物の中でも好適とされるのは、Arがフェニル

原子を有するアルコキシチエニル基、ピリジル基、ヒドロキシピリジル基、キノリニル基、インドリル基、ナフチル基、アルコキシ部分に1~3個の炭素原子を有するアルコキシナフチル基、ピフェニル基、2,3-メチレンジオキシフェニル基の何れか、またはシアノ基、ニトロ基、アルキル部分に1~3個の炭素原子を有するN-モノアルキルアミノ基、フッ素、塩素、臭素、トリフルオロメチル基、1~3個の炭素原子を有するアルキル基、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ基、アリロキシ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アルコキシ部分に1~3個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、カルボキシベンジルオキシ基、アルコキシ部分に1~3個の炭素原子を有するアルコキシカルボニルベンジルオキシ基、カルボキシアミド基、アルキル部分に1~3個の炭素原子を有するN,N-ジアルキルカルボキシアミド基の中から選択した2つまでの置換基で置換しても良いフェニル基である。R'は3~4個の炭素原子を有する分枝アルキル基、5~6個の炭素原子を有する分枝アルケニル基、5~7個の炭素原子を有するシクロアルキル基、フリル基、チエニル基、ピリジル基、インドリル基、ピフェニル基のいずれか、またはフッ素、

基、Rが水素、R'が2-クロロフェニル基、2-トリフルオロメチルフェニル基、2-メトキシフェニル基の何れか、R'もフェニル基である時の構造式IIおよびIIIで表される化合物である。この他に好適とされる化合物として、Arがフェニル基、Rが水素、R'がフェニル基または2-チエニル基、R'が置換フェニル基である時の構造式Iで表される化合物があり、その中でも特に好適とされるのは、R'が3-メトキシフェニル基または4-メトキシカルボニルフェニル基である時の化合物である。その他に好適とされる化合物として、Arがフェニル基、Rが水素、R'がピリジル基、インドリル基、置換フェニル基の何れか、R'もフェニル基である時の構造式Iで表される化合物があり、その中でも特に好適とされるものにR'が4-ピリジル基、3-インドリル基、フルオロフェニル基、ジフルオロフェニル基、クロロフェニル基、トリフルオロメチルフェニル基、4-メチルフェニルのようなC₁-C₃アルキルフェニル基、メトキシフェニルのようなC₁-C₃アルコキシフェニル基、4-メトキシカルボニルフェニルのようなC₁-C₃アルコキシカルボニルフェニル基である時の化合物がある。構造式IおよびIIIの化合物の好適な立体配置はキヌクリジン核

の2-および3-の位置にある置換基に関してシス-となるものである。

これに関連して関心がもたれるのが、本発明の代表的かつ好適な化合物であるシス-3-[(2-クロロフェニル)メチルアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、シス-3-[(2-トリフルオロメチルフェニル)メチルアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、およびそれらの医薬的に認められる改付加塩である。これらの主要化合物は全て強力なP物質拮抗剤であるため、上述したような各種の治療に使用するとその価値が発揮される。

さらに本発明の範囲の中には、胃腸障害、中枢神経系統障害、炎症性疾患および疼痛または偏頭痛の治療用としてそのような治療を要する哺乳動物に使用すると有効であり、医薬的に容認される塩または希釈剤と、R'が置換されていないフェニル、ピロリル、チエニルの何れかであり、Arがチエニル以外の時R'は必ず置換されていないフェニル、フルオロフェニル、クロロフェニル、ブロモフェニルおよびアルキルフェニル以外であることを条件としてAr、R、R'、R'が先に定義した適

から成る。従って上記新規治療方法の面では、Arが置換されていないフェニル基、Rが水素、R'が置換されていないフェニル基、2-ピロリル基または2-チエニル基、R'も置換されていないフェニル基である時の化合物のような構造式I、IIおよびIIIで表される既知の化合物の新規の使用法も含むものであるため、必然的に新旧両方の化合物を当面の目的に使用する方法も含むことになる。

〔発明の詳細な説明〕

Ar、R、R'、R'をそれぞれ前記前提条件を含み上に定義した通りとする時、本発明の新規化合物である式Iのシス-3-[(環状)メチルアミノ]-2-[(α-置換)-アリールメチル]キヌクリジン化合物の製造方法によると、式IIの3-[(環状)メチルイミノ]-2-[(α-置換)-アリールメチル]キヌクリジン化合物または式IIIのシス-3-[(環状)メチレンアミノ]-2-[(α-置換)-アリールメチル]キヌクリジン化合物を、水素化ボラン、水素化アラン等の金属水素化物、水素化リチウムアルミニウム、水素化ナトリウム等の金属水素化物錯体または硫化ボランメチル、9-ボラビシクロノナン(9-BBN)、トリエチルシラン等の有機金属錯体のよ

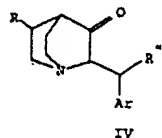
りである時の式IまたはIIまたはIIIのキヌクリジン誘導体から選択された治療上有効量の化合物とを含んで成る、各種の新規医薬組成物も含まれる。また、同じ種類の医薬組成物であって、先に定義した通りの活性成分が前記哺乳動物のP物質感受部位においてP物質の効果を相殺するのに有効な量存在するものも本発明の範囲に含まれるものとする。

さらに、胃腸障害、中枢神経系統障害、炎症性疾患、疼痛または偏頭痛の治療を要する哺乳動物においてそれらの障害・疾患を治療する新規方法は本発明に関連するものであり、該方法は上記の条件を含まずにAr、R、R'、R'をそれぞれ上に定義した通りとする時の式I、IIまたはIIIのキヌクリジン誘導体の中から選択された治療上有効量の化合物を前記哺乳動物に投与することから成る。また、そのような治療を要する哺乳動物のP物質感受部位においてP物質の効果を相殺する新規方法も本発明に関連するものであり、該方法は上記の条件を含まずにAr、R、R'、R'をそれぞれ上に定義した通りとする時の式I、IIまたはIIIの式のキヌクリジン誘導体またはそれら誘導体の医薬的に容認される塩を、前記哺乳動物のP物質感受部位においてP物質の効果を相殺するのに有効な量投与すること

うな適当な金属還元剤による選択的な還元作用にかける。一般にこの還元工程は反応不活性有機溶媒において約0℃から120℃の範囲の温度で、所要の最終生成物であるシス-3-[(環状)メチルアミノ]-2-[(α-置換)-アリールメチル]キヌクリジンの形成が実質的に完了するまで実施される。還元工程に好適とされる反応温度は前記範囲の下限付近、例えば15~40℃となることが多く、通常は室温またはそれに近い温度(約20℃)が最も好適である。反応圧力は余り重要ではなく、約0.5~2.0気圧が一般的に使用されるが、好適とされる圧力は通常の場合大気圧またはそれに近い圧力(すなわち約1気圧)である。該方法に関連して使用される反応不活性有機溶媒として好適なものに、トリエチルシランの場合のメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の極性プロトン溶媒、およびその他の金属水素化物の場合のアセトニトリル、ジメチルホルムアミド、ジエチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ベンゼンおよびジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン(グリム)等のエーテル類のような、極性または非極性の非プロトン溶媒およびジメチル^{プロ}ソルブがある。好適実施

態様では室温(約20℃)から反応混合物の環流温度までの範囲の温度で、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の環状エーテル、または1,2-ジメトキシエタン等のグリコール誘導エーテルのようなエーテル性溶媒媒体において、9-ボラビシクロノナンを還元剤として使用する。この方法で所望の最終生成物のシス単体を高い選択率で生成することができる。還元工程終了後、当業者に周知の従来の手順を何回か踏むことで反応混合物から所望のメチルアミン最終生成物を容易に回収することができる。

式Iの新規最終生成物の製造に必要な式IIの新規化合物、3-(環状)メチルイミノ)-2-(α-置換)アリールメチル]キヌクリジン化合物もP物質結沈質として有効である。これらの化合物は、Ar, R, R'をそれぞれ上に定義した通りとする時の式IV:



で表される対応化合物、2-(α-置換)アリールメチル]キヌクリジン-3-オン化合物を、R'も上で定義した通りと

ルメチル]キヌクリジン-3-オン化合物1モルあたりアミンを約2.0モルまで使用して、不要な副反応を有意の程度に生じることなく反応を完全に遂行できるようにするのが好適である。反応完了後、常法で所望のメチルイミノ最終生成物を反応混合物から容易に単離することができる。例えば前記混合物を真空中で濃縮した後、残留物をイソプロパノール等の適当な溶媒と共に粉砕し、次に同溶媒または必要に応じてテトラヒドロフランから再結晶化するか、あるいは最初の精製以外に精製を行うことなく次の最終還元工程にそのまま使用して、所望のメチルアミン最終生成物を得る方法がある。

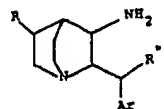
本発明の式IIの新規化合物、3-(環状)メチルイミノ)-2-(α-置換)アリールメチル]キヌクリジンを製造するのに必要とされる出発物質は式R'CH₂NH₂で表されるアミン類の多くのように既に市販されている周知化合物(例えばベンジルアミン、シクロヘキシルアミン等)としても良いし、2-ベンズヒドリルキヌクリジン-3-オンのように文献

(E.J.Varava, 米国特許第3,560,510号参照)に記載のものとしても良い。また、当業者であれば通常の化学試験を出発物質として従来の有機合成法を用いて容易に製造することもできる。

する時の式R'CH₂NH₂で表される(環状)メチルアミンで縮合することにより、構造式IIのイミノ最終生成物を形成して製造される。この反応は一般に、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒のような反応不活性有機溶媒において、前記反応剤の両者を同時に高温加熱することによって行われる。この時、p-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸等の適当な酸性縮合剤を触媒量加えておくことにより、反応副生成物として生成する水分を溶媒沸点で留出するのに伴ってただちに回収できるようにするのが好適である。また別の方法として、四塩化チタン等の脱水剤を、テトラメドフロラン、ジオキサン等の環状エーテルのような適当な反応不活性有機溶媒に入れて反応を実施しても良い。何れの方法でも、全体的縮合反応が行なわれるのは通常で約55℃から約140℃までの範囲の温度において、好適には約85~110℃においてであり、縮合が實質的に完了するまで、すなわち反応による水の形成が停止するまで続けられる。これには通常で少なくとも約1時間をするが、好適には約18~24時間までとする。實質的に等モル量の反応物が必要ではあるが、実際には(環状)メチルアミン塩基を余分に、例えば出発物質である2-(α-置換)アリール

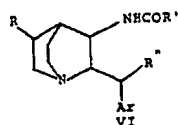
例えば、2-(α-置換)アリールメチル]キヌクリジン-3-オン化合物は、周知のキヌクリジン-3-オン(C.R., Cleoら、Journal of the Chemical Society(London), p.1241 (1919))を出発物質として2段階の反応、すなわち(1)式R'CHOの適当なアルデヒド化合物を縮合し、対応する2-(α-置換)メチリデンキヌクリジン-3-オンを形成する段階と(2)この中間体をグリニャール反応において臭化フェニルマグネシウム等の臭化アリールマグネシウムにより処理し、所望の出発物質2-(α-置換)アリールメチル]キヌクリジン-3-オンを得る段階とから成る一連の反応を介して製造することができる(例えば後述の製造例A~C参照)。

式Iの新規最終製品の製造にも使用することができる他、P物質結沈質としても有効である式IIIの新規化合物、シス-3-(環状)メチレンアミノ)-2-(α-置換)アリールメチル]キヌクリジンの製法については、Ar, R, R'をそれぞれ上に定義した通りとする時の式V:



で表される対応化合物、3-アミノ-2-(α -置換)フェニルメチル)キヌクリジンを R' をやはり上に定義した通りとする時の式 $R'CHO$ で表される適当な環状アルデヒド化合物を用いて縮合することにより、構造式IIIの所望のメチレンアミン最終製品を形成する。この反応は先に述べた式IVのキヌクリジン-3-オンと式 $R'CH_2NH_2$ のアミンとの間の縮合反応の場合と同じように実施するのが普通であるが、今回の場合に異なる点として、3-アミノ塩基よりも $R'CHO$ のアルデヒド試薬の方を余分に用いれば、構造式IIIの所望最終製品を汚染するおそれのある副生成物を全くあるいはほとんど生じることなく反応を完了できる点がある。実用的には出発物質である3-アミノ-2-(α -置換)アリールメチル)キヌクリジン1モルに対して環状アルデヒドを約8.0~8.0モル使用するのが最も効果的であった。反応完了後、先に対応するメチルイミン化合物に関して説明したのと同じ方法でメチレンアミン最終製品を単結晶精製しても良いし、あるいは精製を行うことなく次の最終反応工程に主要基質として使用して、構造式Iのメチルアミン最終製品を形成するようにしても良い。

式IIIの新規化合物シス-3-(α -置換)メチレンアミノ)-



の対応化合物、3-(α -置換)カルボニルアミノ)-2-

(α -置換)アリールメチル)キヌクリジンを水素化ボラン、水素化アラン等の金属水素化物または水素化リチウムアルミニウム等の水素化物錯体、あるいはボラン-酸化メチル等の有機金属錯体のような適当な金属還元剤の選択的還元作用にかける方法で製造することもできる。この反応は先の式IIの対応メチルイミンおよび式IIIのメチレンアミン化合物を還元して式Iのメチルアミン最終製品を形成する方法に関して説明したのとはほぼ同じ方法で行うのが普通であるが、今回の反応で異なる点として反応温度を約20℃から約120℃の間とし、好適温度が上記範囲の上限付近、例えば約85~100℃になることが多く、反応混合物の環流温度またはその付近の温度が最も好適である点が挙げられる。還元反応終了後、式Iのメチルアミン最終製品を本質的に上記と同じ方法で反応混合物から容易に回収することができる。

2-(α -置換)アリールメチル)キヌクリジンの製造に必要な出発物質は、式 $R'CHO$ のアルデヒド類の多くのように既に市販されている周知化合物(2,6-ジクロロベンズアルデヒド等)としても良いし、あるいは3-アミノ-2-ベンズヒドリルキヌクリジンのように、文献に記載されているもの(E. J. Varvara, *Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 18, p. 587 (1975))としても良い。また、当業者であれば従来の有機合成法を用いて通常の化学試薬から容易に合成することもできる。例えば、3-アミノ-2-(α -置換)アリールメチル)キヌクリジン化合物は、式Iの対応3-ベンジルアミノ化合物を出発物質として、メタノール等の低級アルコールのような反応不活性有機溶媒において、パラジウム-オン-カーボン等の貴金属触媒の存在下(好適には約10重量%)で、温度約20℃から約100℃、好適には反応混合物の環流温度でギ酸アモニウムを用いて処理する方法で容易に製造することができる。

さらに、式Iの最終製品シス-3-(α -置換)メチルアミノ)-2-(α -置換)アリールメチル)キヌクリジンは別のルートで製造することもできる。すなわち、式:

式Iの新規最終製品の製造の出発物質として必要な式Vの3-(α -置換)カルボニルアミノ)-2-(α -置換)アリールメチル)キヌクリジンの製法については、前述の式Vの対応化合物3-アミノ-2-(α -置換)アリールメチル)キヌクリジンを出発物質として、これを式 $R'COOH$ のカルボン酸の周知の活性誘導体と反応させる方法で製造することができる。この方法は前記式 $R'COOH$ の酸化合物を当業者に周知の従来方法または有機合成法を用いて酸塩化物等の誘導体、アシルイミダゾールまたはアシルアジドに変換することによって該酸化合物を活性化する方法によって容易に達成することができる。例えば、ジオキサシテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン(グライム)、塩化メチレン等の反応不活性有機溶媒において、前記酸を塩化チオニル、カルボニルジイミダゾール、ジフェニルホスホリルアジド等の活性化剤と周囲温度(約20℃)から反応混合物の環流温度までの範囲の温度(例えば20~80℃)において、好適反応温度を前記温度範囲の下限付近(例えば約20~35℃)として反応させる。この時、場合によりトリエチルアミン等の有機塩基を存在させても良い。反応終了後、式Vの化合物を該混合物に加え、約85℃

から約100℃までの温度、好適には混合物の環流温度において、所望の3-（環状）カルボニルアミノ誘導体の生成が實質的に完了するまで反応を継続させる（通常で約半時間、場合によっては24時間を要する）。この時点で所望の3-（環状）カルボニルアミノ誘導体を従来の方法で反応混合物から容易に回収することができ、その後前述の方法で還元して対応化合物3-（環状）メチルアミン、すなわち式Iのメチルアミン最終製品とすることができる。

R' がアミノフェニル基である時の構造式Iで表される本発明化合物については、R' がニトロフェニル基である時の構造式Iの対応化合物を出発物質として、これを食金属触媒（例えばパラジウム-オン-カーボン触媒）の存在下で好適にはメタノール、エタノール、イソプロパノール等の低級アルカノール溶媒を用いて当業者に周知の方法で接触水素化にかけることによって容易に製造することができる。このようにしてシス-3-（（2-メトキシ-5-ニトロフェニル）メチルアミノ）-2-ベンズヒドリルキヌクリジンを容易に対応する5-アミノフェニル化合物に転換することができる。

本発明のキヌクリジン化合物は全て少なくとも1つの不斉中

心を有しているため、いろいろな立体異性体の形態または形状をとることができる。従って本発明化合物は（+）と（-）の別々の光学活性型である他、ラセミ型あるいは（±）の混合型をとることもある。また2つの不斉中心を有する化合物の場合、それぞれの光学異性体を有するジアステレオマーとして存在することもある。本発明はこれら全ての形態をその範囲内に含むものとする。例えば、ジアステレオマーは分別品出法等の当業者に周知の方法で分離することができる。また光学活性異性体はこの目的で周知の種々の有機化学的手段によりラセミ化合物を分割するだけで得られる。

式I、II、IIIの放射標識化合物は、代謝動態の薬学的研究および動物ならびに人体における薬品の結合検定を行う原の研究・診断手段として有効である。研究面での具体的用途を挙げると、放射性配位子結合検定、オートラジオグラフィ試験、生体内結合検定等がある。また診断領域での具体的用途としては、疾病状態の上下調節のような人の脳内のP物質感受性に対する研究、免疫細胞または炎症性腸障害等に直接関わる細胞等の炎症に関連する組織での生体内結合に関する研究等が挙げられる。式I、II、IIIのキヌクリジン化合物の放射標識形態のも

のとして、具体的には（-）-シス-3-（（2-メトキシフェニル）メチルアミノ）-2-ベンズヒドリルキヌクリジンの三重水素およびC¹⁴-同位体が挙げられる。

本発明の式Iの3-メチルアミノ-2-（ α -置換）アリールメチル）キヌクリジン化合物の大半が、式IIおよびIIIの対応メチルイミンおよびメチレンアミンと同様に塩基性化合物であるため、いろいろな無機酸、有機酸と共に多くの種類の塩を形成可能である。この様な塩は動物に投与する際には一般的に認められるものでなければならないが、実際には医薬的に容認できない塩であってもキヌクリジン塩基化合物を反応混合物からそのような塩として単離した後にアルカル性試薬による処理で遊離塩基に戻し、この遊離塩基を医薬的に容認される酸付加塩に転換することもあり得る。本発明のキヌクリジン塩基の酸付加塩は、該塩基化合物を實質的に等量の所定酸または有機酸を用いてメタノール、エタノール等の適当な有機溶媒中で処理することによって容易に製造することができる。溶媒を注意深く蒸発させると所望の固体塩が容易に得られる。

上記のような本発明のキヌクリジン塩基化合物の医薬的に容認される酸付加塩の製造に使用する酸は、非毒性の酸付加塩、

すなわち塩酸塩、具化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩もしくは重硫酸塩、磷酸塩もしくは酸性磷酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩もしくは酸性クエン酸塩、酒石酸塩もしくは重酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、サッカリン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、パモ酸塩（すなわち1,1'-メチレンビス（2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸塩））等のような医薬的に容認される陰イオンを含む塩である。

例えばR' がカルボキシフェニル基の場合のように、酸性の性質も有する本発明のキヌクリジン化合物にあっては、種々の医薬的に容認される陰イオンと塩基塩を形成することもできる。このような塩の中には、アリカリ金属塩やアルカル土類金属塩が含まれるが、特にナトリウム塩およびカリウム塩を挙げることができる。これらの塩は何れも従来技術で製造できるものである。本発明の医薬的に容認される塩基塩の製造に使用する化学塩基は、上述の酸性キヌクリジン誘導体と共に非毒性の塩基塩を形成するものとする。このような非毒性塩基塩にはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムのような医薬的に

特表平3-503768 (9)

容認される陽イオンから誘導されるものがある。これらの塩は上記酸性キヌクリジン化合物を所望の医薬的に容認される陽イオンを含む水溶液で処理した後、得られた溶液を好適には減圧下で乾固するまで蒸発させて容易に製造できる。また別の方法として酸性化合物の低級アルコール溶液と所望のアルカリ金属アルコキシドを混合し、得られた溶液を上の場合と同じように蒸発乾固させる方法で製造しても良い。何れの場合でも化学量論的量の試薬を用いて反応を完全に行わせると共に、最終製品の収率を最大にできるようにするのが望ましい。

本発明の活性キヌクリジン化合物、すなわちA、R、R'、R''をそれぞれ先に定義した通り（条件をつけずに）とする時の構造式I、II、IIIで表される化合物は優れたP物質受容体結合作用を示すため、前記P物質の作用が過剰にあることを特徴とする様々な臨床状態の治療に有効である。このような臨床状態の中には潰瘍等の胃腸障害および大腸炎その他の胃腸病、不安症、精神病等の中枢神経系障害、変形関節炎、炎症性腸炎のような炎症性疾患、ぜん息等の呼吸器疾患の他、偏頭痛も含めて上記のような状態に伴う疼痛が含まれる。本発明化合物はヒトを含めた哺乳動物の上記のような臨床状態の抑制および／

または治療を行う目的で、P物質拮抗体として使用できるものである。例えば、本発明の好適化合物であるシス-3-(2-クロロフェニル)メチルアミノ-2-ベンズヒドリルキヌクリジン（以下「本発明化合物」と略す）を標準的なネズミの足におけるカラゲニン誘導浮腫試験（C.A. Winter, Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine, Vol. 111, p. 544 (1962)）において優れた作用を示し、経口投与の場合100mg/kgの投与量で膨脹を50%抑制するという知見が得られた。また、同じ化合物について抗精神病剤として試験した場合、腹腔内投与でラットに32mg/kgの投与量で投与するとP物質誘導運動を50%抑制するという知見が得られた。

以上に述べた活性キヌクリジン化合物は経口、非経口、局所の何れの経路で投与しても良い。一般にこれらの化合物の最も望ましい投与量は、1日あたり約5.0mgから約1500mgの間であるが、患者の体重および症状や個々の投与経路によって当然変動する。但し、体重1kgにつき1日に約0.07mgから約21mgの投与量が最も望ましいと言える。それでも治療する動物の種類およびその動物の前記薬物に対する感受性の差異、さらに投与を行なう期間および価格によっても投与量に変動が生じて来る。

場合によっては前記範囲の下限より低い投与量が適当なこともあるし、前記範囲より投与量を大きくしてもそれを1日に何回にも分けて少量ずつ投与すれば有害な副作用を生じない場合もある。

本発明の化合物は前記3つの投与経路のいずれをとっても単独または医薬的に容認できる担体または希釈剤と共に投与することができ、またその投与は1回または何回かに分けて行うことができる。より具体的に述べると、本発明の新規治療剤は様々な種類の投与形態で投与することができ、例えば各種の医薬的に容認できる不活性担体と併用して錠剤、カプセル、錠剤、トローチ、硬質キャンディ、粉末、噴霧剤、クリーム、膏薬、坐薬、ゼリー、ジェル、ペースト、ローション、軟膏、水性懸濁液、注射液、エリキシル、シロップ等の形態とすることができる。この様な担体の中には固体希釈剤または賦形剤、無菌水性媒体、各種の非毒性有機溶媒等が含まれる。また経口投与用の薬剤の場合適宜に甘味づけおよび／または香味づけを行っても良い。一般に本発明の治療上有効な化合物は濃度的に約5.0重量%から約70重量%の剤型とする。

経口投与の場合、微晶質セルロース等の各種賦形剤、クエン

酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸ジカルシウム、グリシンを含有する錠剤を、澱粉、好適にはとうもろこし、ジャガイモまたはタピオカ等の澱粉のような各種崩壊剤、アルギン酸および／またはケイ酸塩の他、ポリビニルピロリドン、スクロースゼラチン、アラビアガムの様な顆粒形成結合剤と共に使用することができる。また、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、タルク等の潤滑剤も錠剤形成に非常に有効であることが多い。同様の固体組成物をゼラチンカプセルの充填材として使用することもできる。これに関連して好適な物質としてラクトースまたは乳糖の他、高分子量のポリエチレングリコールを挙げることができる。経口投与用として水性懸濁液および／またはエリキシルにしたい場合、活性成分を各種の甘味料または香味料、着色料または染料と併用する他、必要であれば乳化剤および／または懸濁剤も併用し、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン等の希釈剤およびそれらを組合せたものと共に使用することができる。

非経口投与の場合、本発明化合物もゴマ油または落花生油あるいは水性プロピレングリコールの何れかに溶解した溶液を使用することができる。水溶液は必要に応じて適宜^{（1）}調整し（好適

には $\text{pH} > 8$)、液体希釈剤をまず等張性にする必要がある。このような水溶液は静脈内注射に適し、油性溶液は関節内注射、筋肉注射および皮下注射に適する。無菌状態でこれらの溶液の製造は、当業者に周知の標準的な製薬技術で容易に達成することができる。さらに本発明の化合物を皮膚の炎症の治療に使用する場合局所的に投与することも可能である。この場合は標準的な医薬慣行によりクリーム、ゼリー、ジェル、ペースト、軟膏等の形で局所投与するのが望ましい。

P物質拮抗体としての本発明化合物の作用を測定するためには、牛尾組織のP物質感受体においてP物質の結合を阻止する能力を、放射性配位子を用いてオートラジオグラフィーによりキヌクリジン感受体を可視化する方法で測定する。上述のキヌクリジン化合物のP物質拮抗作用は、Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, p. 5158 (1983)に掲載のM.A. Cascieriらの論文に記載されている標準検定法を用いて評価する。この方法は本質的に、前記牛尾組織のP物質感受部位における放射性標識したP物質配位子の量を50%低減するのに必要な個々の化合物の濃度を測定することによって、被験化合物毎に特徴的な IC_{50} 値を求めることから成る。

遠隔冷却器と窒素導入管を備えた50mlの丸底反応フラスコの中に5.28g (0.04258 モル)のキヌクリジン-3-オン (C.R. Clomo ら、Journal of the Chemical Society (London), p. 1241 (1939))と、11.18g (0.08387 モル)の2,4-ジクロロベンズアルデヒドと、840mg (0.00852 モル)の水酸化ナトリウムと21mlのエタノールを入れた。反応混合物を40分間回流した後、周囲温度まで冷却し、沈殿した生成物を吸引濾過して回収した。この物質をエタノールで洗浄した後、恒量まで真空乾燥した結果、最終的に8.71g (70%)の純粋2,4-ジクロロベンジリデンキヌクリジン-3-オンが融点117~119℃、 $\text{IR} (\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$ 1710, 1700 ($\text{C}=\text{O}$)の黄色固体の形態で得られた。この純粋製品について質量スペクトル分析および核磁気共鳴 (NMA) データによってさらに定性した。

質量スペクトル (%): 281 / 283 / 285 (親, 281 に対して 2.5), 248 (84), 248 (78), 220 (28), 218 (100), 192 (25), 190 (80), 186 (27), 184 (40), 172 (25), 184 (24), 182 (24), 149 (24), 136 (28), 135 (24), 172 (32), 128 (24), 123 (26), 114 (26), 99 (26), 55 (40), 53 (22)。

NMRデータ: ^1H -NMR (δ , CDCl_3)

本発明化合物の抗炎症作用については上述の標準的なラットの足におけるカラゲニン誘導浮腫試験で証明されている。この試験では、カラゲニンの足底注射に反応して雄の白ラット (体重150~180g)の後足に生じる浮腫を抑制する割合として抗炎症作用を測定する。カラゲニンの注射は1%の水溶液として行う。次にカラゲニン注射前の足の²体積と注射後3時間経過後の足の体積を測定することにより浮腫の形成を評価する。カラゲニン注射後3時間の体積増加が個々の応答となる。薬剤で治療したネズミ (1群あたり6匹)と賦形薬のみを注射した対照群との間の応答の相違が、フェニルブタゾン等の標準化合物を経口投与で88mg/kg投与した時に得られる結果と比較して有意のものであれば、活性化化合物と判断される。

各種精神障害の治療に用いる神経弛緩剤としての本発明化合物の抗精神作用の測定は、主としてそれら化合物がラットのP物質誘導運動亢進症を抑制する能力を調べる方法で行う。この調査は、まずラットに対照化合物または適当な本発明被験化合物を投与した後、P物質をカニューレにより脳内注射し、個々のラットの前記刺激に対する運動応答を測定する方法で行う。
【製造例A】

1.9~2.0(m, 4H) 2.49(m, 1H) 2.8~3.2(m, 4H) 7.1~7.8 および 8.4~8.5(s, 8H)。

【製造例B】

磁気攪拌棒と窒素導入管を備えた250 mlの丸底反応フラスコに15ml (0.04575 モル)の1.5N臭化フェニルマグネシウムのジエチルエーテル溶液と76mlの乾燥トルエンを入れた。攪拌を開始し、溶液を0℃に冷却すると共に、10mlのトルエンに8.57g (0.03049 モル)の2,4-ジクロロベンジリデンキヌクリジン-3-オン (製造例Aの製品)を加えたものを滴下した。次に反応混合物を室温 (約20℃)まで暖め、14時間攪拌して水性塩化アンモニウムにより停止した。2層が形成するのでこれを分離し、水性層を新しい塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を結合し無水硫酸ナトリウムで脱水した。濾過により脱水剤を除き真空蒸発により溶媒を除去すると最終的に固体の残留生成物が得られた。これをエタノールから結晶化して、6.70g (81%)の純粋2-(2,4-ジクロロフェニル)フェニルメチルキヌクリジン-3-オンを融点144~152℃、 $\text{IR} (\text{cm}^{-1}, \text{KBr})$, 1725 ($\text{C}=\text{O}$)の白色固体として得た。この純粋製品について質量スペクトル分析と核磁気共鳴データによりさら

に定性した。

質量スペクトル (M): 360 / 362 / 364 (観、360 に対し
て1.5), 389(24), 381(27), 292(22), 280(33), 227(28),

214(26), 199(23), 178(84), 177(22), 176(26), 172(43), 165(72),
164(28), 161(66), 159(84), 151(30), 130(34), 91(100), 77(29),
68(22), 55(54)。

NMRデータ: $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3)

1.9 ~ 2.1(m, 4H), 2.44(m, 1H), 2.6 ~ 2.8(m, 2H),

2.9 ~ 3.1(m, 2H), 3.85(d, 1H), 6.12(d, 1H), 7.1 ~ 7.4(m, 8H)。

[製造例 C]

キヌクリジン-3-オンと必要な有機アルデヒドを出発物質
とし、製造例 A, B と同じモル比率を用いてそれぞれ中間体と
して対応する 2-((α -置換)ベンジリデン)キヌクリジン
-3-オンを経ながら製造例 A, B に述べた反応手順を反復す
ることによって下記の 2-((α -置換)フェニルメチル)キヌ
クリジン-3-オン化合物を製造した。

2-((3-メトキシフェニル)フェニルメチル)キヌクリ
ジン-3-オン、

2-((3-メトキシカルボニルフェニル)フェニルメチル)

2-((4-カルボキシフェニル)フェニルメチル)キヌク
リジン-3-オン、

2-((2-チエニル)フェニルメチル)キヌクリジン-3
-オン、

2-((2-ピフェニル)フェニルメチル)キヌクリジン-
3-オン、

2-((3-ピリジル)フェニルメチル)キヌクリジン-3
-オン、

2-((シクロヘキシル)フェニルメチル)キヌクリジン-
3-オン、

2-ベンズヒドリル-5-エチルキヌクリジン-3-オン。

[製造例 D]

遠流冷却器、磁気攪拌棒、窒素導入管を備えた 50ml の丸底反
応フラスコに、805.9 mg (0.005757モル) の 2-ノルボルナン
カルボン酸と 932.8 mg (0.005757モル) のカルボニルジイミ
ゾールと 19ml の乾燥テトラヒドロフランとを入れた。反応混合
物を室温 (約 20℃) で 30 分間攪拌した後、1.1207 g (0.003838
モル) の 3-アミノ-2-ベンズヒドリルキヌクリジン (E.J.
Varava, Journal of medicinal Chemistry, Vol.18, p.71

キヌクリジン-3-オン、

2-((2,8-ジクロロフェニル)フェニルメチル)キヌク
リジン-3-オン、

2-((2,4-ジフルオロフェニル)フェニルメチル)キヌ
クリジン-3-オン、

2-((3-トリフルオロメチルフェニル)フェニルメチル)
キヌクリジン-3-オン、

2-((2-フリル)フェニルメチル)キヌクリジン-3-
オン、

2-((3,4-ジクロロフェニル)フェニルメチル)キヌク
リジン-3-オン、

2-((4-ピリジル)フェニルメチル)キヌクリジン-3
-オン、

2-((E-および Z-2-第三・ブチルビニル)フェニル
メチル)キヌクリジン-3-オン、

2-((2-メトキシフェニル)フェニルメチル)キヌクリ
ジン-3-オン、

2-((2-n-プロピルフェニル)フェニルメチル)キヌ
クリジン-3-オン、

(1975) を添加した。混合物を 18 時間還流し、周囲温度まで冷
却した後、水と塩化メチレンの間で分配した。分離した有機層
を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。脱水剤を
濾別し溶媒を真空蒸発により留去した後、得られた固体残留生
成物をイソプロパノールから結晶化して、968 mg (81%) の純
粋シス-3-(2-ノルボルニルカルボニルアミノ)-2-ベ
ンズヒドリルキヌクリジンを融点 208 ~ 207 °C, IR (cm^{-1} ,
KBr), 1845 (C=O) の白色固体の形態で得た。この生成
物をさらに元素分析の他に質量スペクトル分析および核磁気共
鳴データによって定性した。

質量スペクトル (M): 414(29, 観), 291(23), 248(31),
247(100), 181(28), 180(96), 167(22), 165(20), 125(28), 97(30),
96(25), 95(77), 91(34), 69(21), 67(28)。

NMRデータ: $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3)

0.8 ~ 3.1 (複数多重線, 19H), 3.94(m, 2H), 4.14(m, 1H),
4.35(m, 1H), 5.6 ~ 5.8(m, 1H), 7.0 ~ 7.4(m, 10H)。

元素分析, $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ に関する算出結果:

C, 79.39; H, 8.83; N, 6.61。分析結果: C, 79.33;
H, 8.13; N, 6.72。

【製造例E】

それぞれの場合において対応する炭素環式カルボン酸と3-アミノ-2-ベンズヒドリルキマクリジンを出発物質として製造例Dと同じモル比率を用いて製造例Dに記載の手順を反復することにより、下記のシス-3-(炭素環式カルボニルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジンを製造した。

シス-3-(1-ノルボニルカルボニルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン、融点220 ~ 230 °C。

シス-3-(2-ベンジルフェニルカルボニルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン、融点215 ~ 222 °C。

シス-3-(3,5-ジフルオロフェニルカルボニルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン、融点225 ~ 230 °C。

シス-3-(2,3-ジフルオロフェニルカルボニルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン、融点230 ~ 238 °C。

【製造例F】

Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, p. 587 (1975) に最初に発表されたE. J. Varavaらの論文に記載の方法により、すなわち3-ケト-2-ベンズヒドリルキマクリジンをベンジルアミンと縮合し、得られた中間体の3-ベンジルイミノ-2-

リウムで還元して所望の最終生成物とする方法で、シス-3-(2-ピロリル)メチルアミノ-2-ベンズヒドリルキマクリジン(融点137.5 ~ 138.5 °C)を製造した。

【実施例1】

(A) ディーン・スターク・トラップ、還流冷却器、窒素導入管を備える50mlの丸底反応フラスコに、1.12g (0.00385モル)の3-ケト-2-ベンズヒドリルキマクリジン(E. J. Varavaら、Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 17, p. 497 (1974))と、854 mg (0.00577モル)のシクロヘキシルメチルアミンと、17.8 mg (0.00077モル)のカンファースルホン酸と19mlのトルエンを入れた。反応混合物を18時間煮沸還流(水分を分離しながら)、周囲温度まで冷却した後真空濃縮して固体残留物を得た。

(B) A項で得た残留物質(粗製3-(シクロヘキシルメチルイミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン)を13mlの乾燥テトラヒドロフランに溶解し、溶液を乾燥窒素雰囲気下で撹拌しながら0°Cまで冷却した。この時点で1.5Mの9-ボラビシクロノナン(9-BBN)のテトラヒドロフラン溶液10.8ml (0.00599モル)を冷却溶液に添加し(撹拌しながら)、反応混合物を室温(約20°C)まで昇温させた後、周囲温度で3日間

ベンズヒドリルキマクリジンを硝水素化ナトリウムを用いて還元し所望の最終生成物を得る方法により、シス-3-ベンジルアミノ-2-ベンズヒドリルキマクリジン(融点145 ~ 148 °C)を製造した。最終生成物の融点はE. J. Varavaらによると151.5 ~ 152 °Cであった。

【製造例G】

製造例Fで述べた手順に従って、3-ケト-2-ベンズヒドリルキマクリジンを(2-チエニル)メチルアミン(すなわち2-チエニルアミン)と縮合した後、得られた中間体(すなわち3-(2-チエニル)メチルイミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジンを硝水素化ナトリウムを用いて還元して所望の最終生成物とする方法で、シス-3-~~(2-チエニル)メチルアミノ~~(2-チエニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン(融点140 ~ 145 °C)を製造した。

【製造例H】

製造例Fに記載の手順に従って、3-ケト-2-ベンズヒドリルキマクリジンを(2-ピロリル)メチルアミンと縮合した後、得られた中間体(すなわち3-(2-ピロリル)メチルイミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン)を硝水素化ナト

リウムで還元して所望の最終生成物とする方法で、シス-3-(2-ピロリル)メチルアミノ-2-ベンズヒドリルキマクリジン(融点137.5 ~ 138.5 °C)を製造した。工程終了後、撹拌反応混合物に水を加えて停止し、1N塩酸水溶液と塩化メチレンの間で分配し、2層を分離した。水性層を固体水酸化ナトリウムでpH14に調整した後、新しい塩化メチレンを用いて抽出した。有機抽出物を介して無水硫酸ナトリウムで脱水し濾過した後、濾液を減圧下で蒸発乾燥し固体残留生成物を得た。この物質をイソプロパノールから結晶化して、334 mg (22%)の純粋シス-3-(シクロヘキシルメチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジンを融点152 ~ 153 °Cの白色結晶として得た。精製生成物を元素分析の他質量スペクトル分析および核磁気共鳴データにより定性した。

質量スペクトル (%) : 389(親+1, <1.0), 274(3),

222(40), 221(100), 178(25), 165(21), 164(24), 154(44), 110(40), 108(21), 97(25), 96(31), 82(35), 70(21), 58(30), 56(33)。

NMRデータ : $^1\text{H-NMR}$ (δ , CDCl_3)

0.4 ~ 0.8(m, 2H), 1.0 ~ 1.2(m, 8H), 1.5 ~ 1.7(m, 4H),

1.8 ~ 2.0(m, 2H), 2.25(m, 1H), 2.83(t, 1H), 2.7 ~ 2.9(m, 4H),

3.18(m, 1H), 3.69(dd, 1H), 4.42(d, 1H), 7.0 ~ 7.4(m, 10H)。

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3) 20.0, 24.9, 25.5, 25.9, 26.1, 26.6,

30.9, 31.1, 36.9, 42.1, 49.4, 49.6, 55.1, 58.0, 62.0, 126.0, 128.5,

127.5, 128.4, 129.1, 143.2, 145.4。

元素分析: $C_{27}H_{38}N_2$ に関する算出結果: C, 83.45; H, 9.84; N, 7.21。分析結果: C, 83.20; H, 9.34; N, 7.21。

【実施例2】

反応剤としてシクロヘキシルアミンの代わりに2-クロロベンジルアミンを使用した他は実施例1と同じ2段階反応手順を、モル比率は前記と同じにして反復した。この場合得られた対応最終生成物は融点172 ~ 174 °C のシス-3-(2-クロロフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン (収率58%) であった。

元素分析: $C_{27}H_{29}ClN_2$ に関する算出結果: C, 77.77; H, 7.01; N, 8.72。分析結果: C, 77.34; H, 8.95; N, 8.65。

【実施例3】

反応物としてシクロヘキサンの代わりに2-トリフルオロメチルベンジルアミンを使用した他は実施例1と同じ2段階反応手順を、モル比率は上記と同じにして反復した。得られた対応最終生成物は融点184 ~ 187 °C のシス-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキ

ヌヒドリルキヌクリジンを製造した。

シス-3-(3-トリフルオロメチルフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点197 ~ 199 °C。

シス-3-(4-メトキシフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点154 ~ 157 °C。

シス-3-(3-ピリジル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点130 ~ 140 °C。

シス-3-(3-ジクロロフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点182 ~ 184 °C。

シス-3-(4-フルオロフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点170 ~ 172 °C。

シス-3-(2-ピリジル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点95 ~ 115 °C。

シス-3-(4-ピリジル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点110 ~ 120 °C。

シス-3-(4-クロロフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点157 ~ 180 °C。

シス-3-(3-メトキシフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点158 ~ 158 °C。

ヌクリジン (収率41%) であった。

元素分析: $C_{28}H_{29}F_3N_2$ に関する算出結果: C, 74.84; H, 8.49; N, 8.22。分析結果: C, 74.88; H, 8.48; N, 8.08。

【実施例4】

反応剤としてシクロヘキシルアミンの代わりに2-メトキシベンジルアミンを使用した他は実施例1と同じ2段階反応手順を、モル比率は上記と同じにして反復した。得られた対応最終生成物は融点132 ~ 135 °C のシス-3-(2-メトキシフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン (収率71%) であった。

元素分析: $C_{28}H_{32}N_2O$ に関する算出結果: C, 81.51; H, 7.82; N, 8.79。分析結果: C, 81.56; H, 7.88; N, 8.68。

【実施例5】

3-ケト-2-ベンズヒドリルキヌクリジンと適当なN-(環状)メチルアミンをそれぞれの場合に出発物質として使用し、モル比率は上記と同じにして実施例1の2段階反応手順を反復して下記のシス-3-(環状)メチルアミノ)-2-ベ

シス-3-(2,8-ジクロロフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点151 ~ 154 °C。

シス-3-(3-クロロフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点188 ~ 188 °C。

シス-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点171 ~ 173 °C。

シス-3-(2-メチルフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点178 ~ 178 °C。

シス-3-(3-メチルフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点170 ~ 174 °C。

シス-3-(4-メチルフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点175 ~ 178 °C。

シス-3-(3-フルオロフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点158 ~ 159 °C。

シス-3-(4-メトキシカルボニルフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点175 ~ 182 °C。

シス-3-(2-フルオロフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点164 ~ 166 °C。

シス-3-(2,5-ジフルオロフェニル)メチルアミノ)

特表平3-503768 (14)

-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点183 ~ 185 °C。

シス-3- ((2,6-ジフルオロフェニル) メチルアミノ)

-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点154 ~ 157 °C。

シス-3- ((3-メトキシカルボニルフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点182 ~ 185 °C。

シス-3- ((3-インドリル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点207 ~ 212 °C。

【実施例6】

(A) ディーン・スターク・トラップと還流冷却器と窒素導入口とを備える25mlの丸底反応フラスコに、~~5.5~~ 5.6g (0.001405 モル) の2- ((2,4-ジクロロフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン-3-オン (製造例Bの製品) と225 mg (0.002107 モル) のベンジルアミンと0.5 g (0.000028 モル) のカンファースルホン酸と7mlのトルエンを入れた。混合物を18時間共沸還流した後、周囲温度まで冷却し、真空中で濃縮して固定残留物を得た。

(B) 得られた固体残留物質 (粗製3-ベンジルイミノ-2- ((2,4-ジクロロフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン) を13mlの乾燥テトラヒドロフランに溶解した後、溶液を乾

3.3(a,2H), 3.6 ~ 3.7(a,2H), 4.84(d,1H), 6.7 ~ 6.8 および 7.1 ~ 7.4 (a,8H), ¹³C-NMR (CDCl₃) 20.1, 24.6, 25.5, 42.1,

44.1, 49.6, 51.9, 53.8, 82.9, 126.4, 126.8, 127.5, 127.9, 128.2, 128.8, 132.3, 139.8, 139.9, 142.6。

元素分析: C₂₇H₂₈N₂ O₂ に関する算出結果: C, 71.84; H, 6.25; N, 8.21。分析結果: C, 71.04; H, 6.24; N, 8.88。

【実施例7】

反応剤として2- ((2,4-ジクロロフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン-3-オンの代わりに2- ((3-メトキシフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン-3-オン (製造例Cの製品) を使用した他は実施例6と同じ2段階反応手順を、モル比率を上記と同じにして反復した。得られた対応最終生成物は融点80 ~ 90 °Cのシス-3-ベンジルアミノ-2- ((3-メトキシフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン (収率33%) であった。

元素分析: C₂₈H₃₂N₂ O₂ に関する算出結果: C, 79.77; H, 7.89; N, 8.64。分析結果: C, 79.26; H,

8.54; N, 8.48。この時点で0.5Mの9-ボラビシクロノナン (9-BBN) のテトラヒドロフラン溶液5.6 ml (0.002109 モル) を冷却溶液に添加し、室温 (約20 °C) まで昇温させた。その後周囲温度で24時間攪拌した。工程終了後、攪拌反応混合物に水を加えて停止し、1N塩酸水溶液と塩化メチレンとの間で分配した後、有機層を分離した。次に固体水酸化ナトリウムを用いて水相をpH14に調節した後、新しい塩化メチレンを用いて抽出した。有機抽出物を併し、無水硫酸ナトリウムで脱水、濾別した後、濾液を減圧下で蒸発乾燥させて固体残留生成物を得た。この物質をイソプロパノールから結晶化して154 mg (24 %) の純粋シス-3-ベンジルアミノ-2- ((2,4-ジクロロフェニル) フェニルメチル) キヌクリジンを融点142 ~ 147 °Cの白色結晶として得た。この純粋生成物を元素分析の他に質量スペクトル分析および核磁気共鳴データにより定性した。

質量スペクトル (%): 451 (親, 0.5), 218 (22), 215 (72), 98 (21), 91 (100)。

NMRデータ: ¹H-NMR (δ, CDCl₃) 1.2 ~ 2.1 (5多重線系列, 5H), 2.7 ~ 2.8 (a, 4H), 3.1 ~

7.78; N, 8.48。

【実施例8】

反応剤として2- ((2,4-ジクロロフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン-3-オンの代わりに2- ((4-メトキシカルボニルフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン-3-オン (製造例Cの製品の一種) を使用した他は実施例6と同じ2段階反応手順を、モル比率を上記と同じにして反復した。得られた対応最終生成物は融点158 ~ 168 °Cのシス-3-ベンジルアミノ-2- ((4-メトキシカルボニルフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン (収率47%) であった。

元素分析: C₂₉H₃₂N₂ O₂ に関する算出結果: C, 78.08; H, 7.32; N, 8.38。分析結果: C, 78.80; H, 7.28; N, 8.28。

【実施例9】

それぞれの場合において、対応する2- ((α-置換) フェニルメチル) キヌクリジン-3-オンとベンジルアミンとを出発物質として使用し、モル比率を上記と同じにして実施例6の2段階反応手順を反復して、下記のシス-3-ベンジルアミノ-2- ((α-置換) フェニルメチル) キヌクリジンを製造し

特表平3-503768 (15)

た。

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((2,3-ジクロロフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点150 ~ 155 °C。

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((2,4-ジフルオロフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点115 ~ 140 °C。

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((3-トリフルオロメチルフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点158 ~ 160 °C。

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((2-フリル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点135 ~ 148 °C。

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((3,4-ジクロロフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点136 ~ 139 °C。

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((4-ピリジル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点120 ~ 135 °C。

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((E-およびZ-2-第三-ブチルビニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点85 ~ 92 °C。

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((2-メトキシフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点155 ~ 175 °C。

2,4-ジクロロフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点133 ~ 138 °C。

シス-3- ((2-チエニル) メチルアミノ) -2- ((3-メトキシフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点105 ~ 115 °C。

シス-3- ((2-チエニル) メチルアミノ) -2- ((シクロヘキシル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点140 ~ 147 °C。

シス-3- ((2-チエニル) メチルアミノ) -2- ((3-ピリジル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点147 ~ 153 °C。

【実施例11】

還流冷却器と窒素導入管とを備えた50mlの丸底反応フラスコに、1.022 g (0.0035 モル) の3-アミノ-2-ベンズヒドリルキヌクリジン (E.J.Varvara, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.18, p.71(1975) に記載の方法により製造したもの) と、918.7 g (0.00525 モル) の2,6-ジクロロベンズアルデヒドと、16gのカンファースルホン酸と15mlのトルエンとを入れた。反応混合物を18時間共沸還流した後、室温 (約20°C)

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((2-n-プロピル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点140 ~ 145 °C。

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((4-カルボキシフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点180 °C (分解)。

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((2-チエニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点150 ~ 158 °C。

シス-3-ベンジルアミノ-2- ((2-ピフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点185 ~ 195 °C。

【実施例10】

それぞれの場合において、対応する2- ((α-置換) フェニルメチル) キヌクリジン-3-オンと2-チエニルアミン (すなわち (2-チエニル) メチルアミン) とを出発物質として使用し、モル比率は上記と同じにして実施例6の手順を反復することにより下記のシス-3- (2-チエニル) アミノ-2- ((α-置換) フェニルメチル) キヌクリジンを製造した。

シス-3- ((2-チエニル) メチルアミノ) -2- ((2,8-ジクロロフェニル) フェニルメチル) キヌクリジン、融点128 ~ 142 °C。

シス-3- ((2-チエニル) メチルアミノ) -2- ((

まで冷却し、減圧下ではば蒸発乾固させて固体残留物を得た。次にこの物質をイソプロパノールから結晶化して1.32g (84 %) の純粋シス-3- ((2,8-ジクロロフェニル) メチレンアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジンを融点178 ~ 182 °C; IR (cm⁻¹, KBr) 1842 (C=N) の白色固体として得た。さらにこの純粋生成物を、元素分析の他に質量スペクトル分析および核磁気共鳴データにより定性した。

質量スペクトル (%): 427 (<1, 親+1), 291(88), 274

(21), 260(310), 259(100), 135(21), 86(21), 91(27)。

NMRデータ: ¹H-NMR (δ, CDCl₃)

1.45(m, 1H), 1.81(m, 3H), 2.26(m, 1H), 2.89(m, 1H), 3.08(m, 2H),

3.60(m, 1H), 3.71(m, 1H), 4.01(dd, 2H), 4.68(d, 1H), 7.1~7.5

(m, 18H), 7.96(2, 1H), ¹³C-NMR (CDCl₃) 22.0, 25.4, 31.8

42.4, 48.5, 50.2, 83.1, 71.3, 125.9, 127.8, 128.2, 128.3, 128.4

129.3, 130.0, 130.8, 135.5, 143.4, 145.4, 155.8。

元素分析: C₂₇H₂₈Cl₂N₂ に関する算出結果:

C, 72.18; H, 5.83; N, 6.23。分析結果: C, 71.50;

H, 5.79; N, 6.14。

【実施例12】

特表平3-503768 (16)

反応剤として2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-メトキシベンズアルデヒドを使用した他は、実施例11と同じ手順をモル比率は上記と同じにして反復した。得られた対応最終生成物は融点157 ~ 181 °C のシス-3-(2-メトキシフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン (収率78%) であった。

元素分析: $C_{28}H_{30}N_2O$ に関する算出結果: C, 81.91; H, 7.36; N, 8.82. 分析結果: C, 81.49; H, 4.78; N, 8.70.

〔実施例13〕

3-アミノ-2-ベンズヒドリルキヌクリジンと適当な脂環式アルデヒド化合物または芳香族アルデヒド化合物をそれぞれの場合に出発物質として使用し、モル比率は上記と同じにして実施例11の方法により下記のシス-3-(炭素環式)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジンを製造した。

シス-3-(2-カルボキシフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(シクロペンチル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

ることにより、124 mg (31 %) の純粋シス-3-(2,6-ジクロロフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジンを、融点155 ~ 180 °C の白色固体として得た。さらにこの純粋製品について元素分析の質量スペクトル分析および核磁気共鳴データにより定性した。

質量スペクトル (%) : 994(1.4, 親), 289(18), 228(20), 227(100), 159(28), 110(19).

NMRデータ: ^1H-NMR (δ , $CDCl_3$)

1.38(m, 1H), 1.8 ~ 1.8(m, 8H), 2.1 ~ 2.2(m, 1H), 2.72(m, 1H), 2.88(m, 2H), 3.15(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.57(m, 1H), 3.82(m, 1H), 3.93(m, 1H), 4.61(9.1H), 7.0 ~ 7.5(m, 18H).
 $^{13}C-NMR$ ($CDCl_3$) 20.1, 25.8, 25.7, 42.1, 47.3, 49.0, 49.8, 56.1, 61.9, 125.9, 126.8, 127.5, 127.6, 128.1, 128.4, 128.8, 129.2, 136.0, 136.1, 142.8, 145.8.

元素分析: $C_{27}H_{28}Cl_2N_2 \cdot 0.5 H_2O$ に関する算出結果: C, 70.43; H, 6.95; N, 8.08. 分析結果: C, 70.84; H, 8.17; N, 6.08.

〔実施例15〕

実施例13の最終製品である対応化合物シス-3-(炭素環

シス-3-(2-ピフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン。

〔実施例14〕

還流冷却器と窒素導入管を備えた25mlの丸底反応フラスコにおいて、401 mg (0.000894 モル) のシス-3-(2,6-ジクロロフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン (実施例11の製品) を4 ml の乾燥テトラヒドロフランに加えたものと、2.0Nのボラン酸化メチルのテトラヒドロフラン溶液2.2 ml (0.004471 モル) とを入れた。反応混合物を5日間還流した後、室温 (約20°C) に冷却し、減圧下ではば蒸発乾燥させた。得られた固体残留物を5 ml のエタノールに溶かし、500 mg の固体炭酸ナトリウムで処理した後、2日間還流した。反応溶液を次に周囲温度まで冷却した後、酢酸エチルと水との間で分配し、2層を分離した。酢酸エチル層を1N塩酸水溶液で処理した後、得られた水性酸性層を固体水酸化ナトリウムのペレットを用いてpH10に調節し、次いで塩化メチレンを用いて抽出した。得られた有機層を食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水した。脱水剤を濾別した後、真空蒸発により溶媒を除き得られた固体残留物をイソプロパノールから結晶化す

式)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジンをそれぞれの場合において出発物質として使用し、モル比率は上記と同じにして実施例14の手順を反復することにより下記のシス-3-(炭素環式)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジンを製造した。

シス-3-(2-カルボキシフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点238 ~ 241 °C。

シス-3-(シクロペンチル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点158 ~ 180 °C。

シス-3-(2-ピフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点137 ~ 143 °C。

〔実施例16〕

還流冷却器と窒素導入管を備えた50mlの丸底反応フラスコに、838 mg (0.002024 モル) の3-(2-ノルボルニル)カルボニルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン (製造例Dの製品) と、10mlの乾燥テトラヒドロフランと2.0Nの酸化ボランメチルのテトラヒドロフラン溶液5.06ml (0.010119 モル) とを入れた混合物を4日間還流した後、室温 (約20°C) に冷却し、減圧下ではば蒸発乾燥した。得られた固体残留物を20mlのエタノール

90. 1.35.4.38.1.86.6.88.8.87.6.88.6.88.8.89.7.89.8.
42. 1.42.2.49.8.49.5.49.8.49.7.51.4.51.5.58.9.87.1.81.9.
62. 0.128.0.128.9.126.8.127.4.127.5.128.4.129.2.143.2.
143.4.145.4.

元素分析: $C_{28}H_{38}N_2 \cdot 0.25H_2O$ に関する算出結果: C,

233(100), 176(21), 184(25), 110(29), 67(29) .

0.6 ~ 3.0 (複數多重線, 22H), 9.27 (s, 1H), 9.75 (dd, 1H),

19.9.20.1.20.2.21.9.22.9.25.0.25.1.25.2.25.8.28.9.30.0.

製造例 E の最終製品である対応化合物スー（炭素環式）カルボニルアミノ）-2-ベンズヒドリルキヌクリジンをそれぞれの場合において出発物質として使用し、モル比率は上記と同じにして実施例 18 の手順を反復することにより下記のスー（炭素環式）メチルアミノ）-2-ベンズヒドリルキヌクリジンを製造した。

シス-3-(2-ベンジルフェニル)メチルアミノ)-2-
-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点119~121℃。

シス-3-(2,3-ジフルオロフェニル)メチルアミノ)-
-2-ペンゼヒドリルキヌクリジン、融点148~157℃。

3-ケト-2-ペンズヒドリルキヌクリジンと適当なN-(環状)メチルアミンとをそれぞれの場合において出発物質として使用し、モル比率は上記と同じにして実施例1の2段階法

3-(シクロヘキシルメチルイミノ)-2-ペンズヒドリル
キヌクリジン、

3-[(2-トリフルオロメチルフェニル)メチルイミノ]
-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-((3-トリフルオロメチルフェニル)メチルイミノ)-
-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-(3-ピリジル)メチルイミノ)-2-ベンズヒドリ
ルキヌクリジン、

3-[(3,4-ジクロロフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(4-フルオロフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(2-ピリジル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(4-ピリジル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(4-クロロフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(3-メトキシフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(2,6-ジクロロフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(3-クロロフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(4-トリフルオロメチルフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(2-メチルフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズ

3-[(2-ノルボルニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(1-ノルボルニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(2-ベンジルフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(8,5-ジフルオロフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(2,8-ジフルオロフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン。

【実施例18】

出発物質として対応する2-[(α -置換)フェニルメチル]キヌクリジン-3-オン(製造例B-Cの製品)とベンジルアミンとをそれぞれの場合において使用し、モル比率は上記と同じにして実施例6の2段階反応手順のうち最初の工程のみ(すなわち縮合工程)を反復して下記の3-ベンジルイミノ-2-[(α -置換)フェニルメチル]キヌクリジンを製造した。但しこの場合は所望の中間生成物をイソプロパノールとの粉砕によりそれ自体で単離精製した後、同じ溶媒から再結晶化して純

ヒドリルキヌクリジン、

3-[(3-メチルフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(4-メチルフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(3-フルオロフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(4-カルボメトキシフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(2-フルオロフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(2,5-ジフルオロフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(2,6-ジフルオロフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(3-メトキシカルボニルフェニル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

3-[(3-インドリル)メチルイミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

粋なイミノ化合物を得た。

3-ベンジルイミノ-2-[(2,4-ジクロロフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン、

3-ベンジルイミノ-2-[(3-メトキシフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン、

3-ベンジルイミノ-2-[(4-メトキシカルボニルフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-[(2,6-ジクロロフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-[(2,4-ジフルオロフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-[(3-トリフルオロメチルフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-[(2-フリル)フェニルメチル]キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-[(8,4-ジクロロフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-[(4-ピリジル)フェニルメチル]キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-((EおよびZ-2-第三ブチルフェニル)フェニルメチル)キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-((2-メトキシフェニル)フェニルメチル)キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-((2-n-プロピル)フェニルメチル)キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-((4-カルボキシフェニル)フェニルメチル)キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-((2-チエニル)フェニルメチル)キヌクリジン、

3-ベンジルアミノ-2-((2-ピフェニル)フェニルメチル)キヌクリジン、

[実施例20]

出発物質として対応する2-((α-置換)フェニルメチル)キヌクリジン-3-オンと(2-チエニル)メチルアミン(すなわち2-チエニルアミン)をそれぞれの場合において使用し、モル比率は上記と同じにして実施例6の手順を反復して下記の3-((2-チエニル)メチルイミノ)-2-((α-置換)フェニルメチル)キヌクリジンを製造した。但し、この場合は

シス-3-((シクロヘキシルメチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((2-クロロフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((2-トリフルオロメチルフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((3-トリフルオロメチルフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((4-メトキシフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((3-ピリジル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((1,4-ジクロロフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((4-フルオロフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((2-ピリジル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((4-ピリジル)メチレンアミノ)-2-ベン

所望の中間生成物をイソプロパノールと共に粉砕してそれ自体で単離した後、同じ溶媒から再結晶化して純粋なイミノ化合物を得た。

3-((2-チエニル)メチルイミノ)-2-((2,8-ジクロロフェニル)フェニルメチル)キヌクリジン、

3-((2-チエニル)メチルイミノ)-2-((2,4-ジクロロフェニル)フェニルメチル)キヌクリジン、

3-((2-チエニル)メチルイミノ)-2-((3-メトキシフェニル)フェニルメチル)キヌクリジン、

3-((2-チエニル)メチルイミノ)-2-((シクロヘキシル)フェニルメチル)キヌクリジン、

3-((2-チエニル)メチルイミノ)-2-((3-ピリジル)フェニルメチル)キヌクリジン、

[実施例21]

出発物質として3-アミノ-2-ベンズヒドリルキヌクリジンと適当な環状アルデヒド化合物とをそれぞれの場合において使用し、モル比率は上記と同じにして実施例11の手順により下記のシス-3-((環状)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジンを製造した。

ズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((4-クロロフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((3-メトキシフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((2,8-ジクロロフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((3-クロロフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((4-トリフルオロメチルフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((2-メチルフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((3-メチルフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((4-メチルフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-((3-フルオロフェニル)メチレンアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(4-メトキシカルボニルフェニル)メチレン
アミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(2-フルオロフェニル)メチレンアミノ)-
2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(2,5-ジフルオロフェニル)メチレンアミノ)-
2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(2,6-ジフルオロフェニル)メチレンアミノ)-
2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(3-メトキシカルボニルフェニル)メチレン
アミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(3-インドリル)メチレンアミノ)-2-ベ
ンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(2-ノルボルニル)メチレンアミノ)-2-
ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(1-ノルボルニル)メチレンアミノ)-2-
ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(2-ベンジルフェニル)メチレンアミノ)-
2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(3,5-ジフルオロフェニル)メチレンアミノ)

(pH7.7)に懸濁した。こうして組織標本の作成を完了した。

次に下記の方法で放射性配位子結合法を実施した。すなわち、
濃度1 μ Mにした被験化合物100 μ gを添加して反応を開始さ
せた後、最終濃度を0.5nMにした放射性配位子100 μ gを添加
し、最後に上述のように作成した組織標本800 μ gを添加した。
最終的な体積が1.0 mlになった。反応混合物を次に室温(約20
℃)で20分間渦動させながら培養した。次に細胞収集装置を用
いて各管を濾過し、濾過開始前に2時間浸漬しておいたガラス
繊維フィルタを50nMのトリス緩衝液(pH7.7)で4回洗浄した。
次にベータ計数管において53%の計数効率で放射能を測定し、
標準的な統計手法を用いてIC₅₀値を算出した。

[実施例23]

Proceedings of the Society for Experimental Biology
and Medicine, Vol. 111, p.544(1982)に初めて発表された
C.A.Vinterらの論文に記載の標準的なラットの足における浮腫
試験法により、実施例2, 3の最終製品である下記シス(環
状)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジンのラッ
トにおける抗炎作用を試験した。各化合物を82mg/kgの投与量
で経口投与(摂食により)した。その結果を次に各被験化合物

-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、

シス-3-(2,3-ジフルオロフェニル)メチレンアミノ)

-2-ベンズヒドリルキヌクリジン。

[実施例22]

Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, p.5156

(1983)に発表されたM.A.Casclerらの論文に記載の標準検定法
を修正した方法を用いて、本発明キヌクリジン化合物の牛尾組
織におけるP物質拮抗作用に関する試験を行なった。

この方法では、牛尾組織を-70℃の冷凍庫から取り出し、塩
酸緩衝剤としての体積50倍の水冷50nMトリス(すなわち2-
アミノ-2-ヒドロキシメチル-1,3-プロパンジオールであ
るトロメタミン)緩衝液(pH7.7)においてホモジナイズした。
このホモジネートを80,000×Gで20分間遠心分離にかけた。こ
うして得たペレットを再び体積50倍のトリス緩衝剤に懸濁して
再ホモジナイズした後、さらに20分間80,000×Gで遠心分離に
かけた。こうして得たペレットを、2nMの塩化カルシウムと2
nMの塩化マグネシウムと40 μ g/mlのバシラシンと4 μ g/ml
のロイペプチンと2 μ gのキモスタチンと200 μ g/mlの牛血
清アルブミンとを含有する体積40倍の水冷50nMトリス緩衝液

を対照(化合物を含まない緩衝剤のみのもの)と比較した時の
浮腫形成阻止率(%)で示す。

化 合 物	82mg/kgでの阻止率
実施例2の製品	29%
実施例3の製品	50
実施例4の製品	88

[実施例24]

反応剤としてシクロヘキシルアミンの代わりに3,4-ジメト
キシベンジルアミンを使用した他は実施例1と同じ2段階反応
手順を、モル比率は同じにして反復した。この場合対応最終生
成物としてシス-3-(3,4-ジメトキシフェニル)メチル
アミノ)-2-ベンズヒドリルキヌクリジンが融点120~128
℃の4分の1水和物として獲得された。

元素分析: C₂₉H₃₄N₂O₂・0.25H₂Oに関する算出結果:
C, 77.91; H, 7.78; N, 8.27。分析結果: C, 78.01;
H, 7.84; N, 8.80。

[実施例25]

出発物質として対応する2-(α -置換)アリアルメチル
キヌクリジン-3-オンと適当なN-(環状)メチルアミンと

をそれぞれの場合において使用し、モル比率は上記と同じにして実施例6の2段階反応手順を反復することによって下記のシス-3-[(環状)メチルアミノ]-2-[(α-置換)アリールメチル]キヌクリジン(一部は塩酸塩として定性した)を製造した。

シス-3-ベンジルアミノ-2-[(2-ベンジルフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン・ジヒドロクロリド・1.5水和物、融点175~180℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(2-チエニル)フェニルメチル]キヌクリジン、融点130~140℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(3-メトキシフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン・ジヒドロクロリド・1.5水和物、融点170~177℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)-2-[(2,4-ジフルオロフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン・半水和物、融点115~131℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(2-フリル)フェニルメチル]キヌクリジン、融点105

~110℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(2,6-ジクロロフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン・0.25水和物、融点182~186℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(2,4-ジクロロフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン・0.25水和物、融点185~188℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-3-[(3,4-ジクロロフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン・半水和物、融点115~118℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-3-[(3-ピリジル)フェニルメチル]キヌクリジン・ジヒドロクロリド・3.5水和物、融点170~190℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-3-[(2-メトキシフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン・半水和物、融点150~155℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-3-[(3-トリフルオロメチルフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン・三水和物、融点190~200℃。

シス-3-ベンジルアミノ-2-[(2-ベンジルフェニル)フェニルメチル]キヌクリジン・ヒドロクロリド、融点175~180℃。

シス-3-ベンジルアミノ-2-[(3-チエニル)フェニルメチル]キヌクリジン、融点165~175℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(3-チエニル)フェニルメチル]キヌクリジン・半水和物、融点145~153℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(ビス-(2-チエニル)メチル)キヌクリジン・0.25水和物、融点135~140℃。

シス-3-ベンジルアミノ-2-[(ビス-(2-チエニル)メチル)キヌクリジン、融点147~150℃。

シス-3-ベンジルアミノ-2-[(2-チエニル, 3-チエニル)メチル]キヌクリジン、融点152~160℃。

シス-3-[(2-メチルフェニル)メチルアミノ]-2-[(2-チエニル, 3-チエニル)メチル]キヌクリジン、融点115~125℃。

シス-3-ベンジルアミノ-2-[(2-フルオロフェニル)

メチル]キヌクリジン・0.25水和物、融点144~150℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(2-フルオロフェニル)メチル]キヌクリジン、融点159~184℃。

シス-3-ベンジルアミノ-2-[(ビス(4-フルオロフェニル)メチル)キヌクリジン、融点148~152℃。

シス-3-ベンジルアミノ-2-[(ビス(4-ブロモフェニル)メチル)キヌクリジン・半水和物、融点198~200℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(ビス(4-ブロモフェニル)メチル)キヌクリジン、融点166~169℃。

シス-3-[(3,4-ジメトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(ビス(4-ブロモフェニル)メチル)キヌクリジン、融点173~177℃。

シス-3-ベンジルアミノ-2-[(ビス(3-チエニル)メチル)キヌクリジン、融点168~173℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(ビス(4-チエニル)メチル)キヌクリジン・半水和物、融点185~188℃。

特表平3-503768 (22)

シス-3-ベンジルアミノ-2-[(3-フルオロフェニル)メチル]キヌクリジン、融点182~188℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(3-フルオロフェニル)メチル]キヌクリジン、融点125~129℃。

シス-3-ベンジルアミノ-2-[(2-フルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル]キヌクリジン、融点139~144℃。

シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-[(2-フルオロフェニル)(3-フルオロフェニル)メチル]キヌクリジン、融点127~131℃。

【実施例26】

反応剤として2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-アリルオキシベンズアルデヒドを使用した他は実施例11と同じ手順を、モル比率を上記と同じにして反復した。得られた対応最終生成物は融点155~162℃のシス-3-[(2-アリルオキシフェニル)メチレンアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジンであった。

元素分析: $C_{30}H_{32}N_2O$ に関する算出結果: C, 82.53 ;

H, 7.72; N, 8.55。

【実施例28】

(A) 反応剤として2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに2-(メトキシカルボニルメトキシ)ベンズアルデヒドを使用した他は実施例11と同じ反応手順を、モル比率を上記と同じにして反復した。得られた対応最終生成物はシス-3-[(2-メトキシカルボニルメトキシ)フェニル]メチレンアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジンであった。

(B) 窒素導入管を備えた100 mlの丸底反応フラスコに、5.47 g (0.01188モル)の上記メチレンアミンと、4.08 g (0.08504モル)のトリエチルシランと、29 mlのトリフルオロ酢酸と、0.4 mlのメタンスルホン酸とを入れた。反応混合物を室温(約20℃)で7日間攪拌した後、塩化メチレンと重炭酸ナトリウム水溶液との混合物の中に注ぎ入れた。2層を分離し、有機層を6 N塩酸水溶液で洗浄した。得られた水性酸性層を分離し、6 N水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、新しい塩化メチレンを用いて抽出した。有機層を合して、無水硫酸ナトリウムで脱水した。脱水剤を濾別し溶液を減圧留去して得られた固体残留物を、80 mlのエタノールと3.0 mlの6 N塩酸水溶液を用いて処理した。

H, 7.99; N, 8.42。分析結果: C, 82.03 ; H, 7.48 ;

N, 8.21。

【実施例27】

窒素導入管を備えた50 mlの丸底反応フラスコに、615 mg (0.0011412モル)のシス-3-[(2-アリルオキシフェニル)メチレンアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン(実施例26の製品)と70 mlのトリフルオロ酢酸と0.70 ml (0.004285モル)のトリエチルシランとを入れた。反応混合物を室温(約20℃)で3日間攪拌した後、1 N塩酸水溶液の中に注ぎ入れて塩化メチレンで洗浄した。分離した水性層のpHを固相炭酸ナトリウムでpH9.0に調節した後、新しい塩化メチレンを用いて抽出し、有機層を結合して無水硫酸ナトリウムで脱水した。脱水剤を濾別し溶液を減圧留去して得られた固体残留物をイソプロパノールから結晶化して、275 mg (45%)の純粋シス-3-[(2-アリルオキシフェニル)メチレンアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジンを4分の1水和物として融点117~120℃の白色固体の形で得た。

元素分析: $C_{30}H_{34}N_2O \cdot 0.25H_2O$ に関する算出結果: C, 81.32 ; H, 7.85; N, 8.22。分析結果: C, 81.38 ;

この混合物を4時間攪拌加熱した後、塩基化と塩化メチレンによる有機溶媒抽出から成る後処理にかけた。この溶液を減圧下で蒸発させることによって最終的に得られた固体残留物をイソプロパノールから結晶化(2回)して、140 mg (2.5%)のシス-3-[2-(メトキシカルボニルメトキシ)フェニル]メチレンアミノ-2-ベンズヒドリルキヌクリジンの0.75水和物を融点114~117℃の白色固体の形で得た。

元素分析: $C_{30}H_{36}N_2O_3 \cdot 0.75H_2O$ に関する算出結果: C, 74.48 ; H, 7.39; N, 5.79。分析結果: C, 74.48 ; H, 7.09; N, 5.82。

【実施例29】

出発物質として3-アミノ-2-ベンズヒドリルキヌクリジンと適宜に選択した環状アルデヒドとを使用し、各段階のモル比率を上記と同じにして実施例11および14に記載の縮合還元反応手順(2段階反応)を反復して、それぞれの場合において対応するシス-[(環状)メチレンアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン中間体を経ながら下記のシス-3-[(環状)メチレンアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン(一部は塩酸塩として定性)を製造した。

シス-3- ((2,6-ジメトキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・0.25水和物、融点158 ~ 162 °C。

シス-3- ((2,4-ジメトキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・半水和物、融点120 ~ 125 °C。

シス-3- ((2,5-ジメトキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・半水和物、融点120 ~ 122 °C。

シス-3- ((2-ヒドロキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・1.25水和物、融点189 ~ 175 °C。

シス-3- ((2-エトキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン水和物、融点159 ~ 166 °C。

シス-3- ((2-エトキシ-3-メトキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・1.25水和物、融点128 ~ 138 °C。

シス-3- ((2-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・ジヒドロク

ロリド・2水和物、融点170 ~ 190 °C。

シス-3- ((2-ヒドロキシ-2-メトキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・ジヒドロク

ロリド・2水和物、融点180 ~ 200 °C。

シス-3- ((2-メトキシナフト-1-イル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・ジヒドロク

ロリド・2.2水和物、融点210 ~ 230 °C。

シス-3- ((5-クロロ-2-メトキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・半水和物、融点188 ~ 188 °C。

シス-3- ((2-ヒドロキシエトキシ) フェニル) メチルアミノ-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点188 ~ 199 °C。

シス-3- ((5-ヒドロキシメチル-2-メトキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・半水和物、融点155 ~ 160 °C。

シス-3- ((2-メトキシナフト-1-イル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・0.25水和物、融点156 ~ 163 °C。

シス-3- ((3-メトキシチエン-2-イル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点130 ~ 135 °C。

シス-3- ((8.5-ジメトキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・0.25水和物、融点154 ~ 157 °C。

シス-3- ((キノル-8-イル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン・ハイドロク

ロリド・8.75水和物、融点246 ~ 255 °C。

シス-3- ((2,8-ジヒドロベンゾフル-7-イル) メチル) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点148 ~ 151 °C。

シス-3- ((2,8-ジメチルフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点156 ~ 159 °C。

シス-3- ((2,8-メチレンジオキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点181 ~ 184 °C。

(-) シス-3- ((2-メトキシフェニル) メチルアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点154 ~ 155 °C; 589 nmでの $[\alpha]_D^{20}$ -23.8° (C=1, 塩化メチレン)

〔実施例91〕

第1段階の反応剤を2,6-ジクロロベンズアルデヒド (実施例11参照) から2-メトキシ-5-ニトロベンズアルデヒドに代え、モル比率を上記と同じにして実施例11および27の反応手順 (2段階) をそれぞれ反復することにより、所望の中間生成物であるシス-3- ((2-メトキシ-5-ニトロフェニル) メチレンアミノ) -2-ベンズヒドリルキヌクリジンを容易に得た。次にこの物質を第2段階 (実施例27参照) の出発物質として使用し、モル比率は上記と同じにして対応最終製品であるシス-3- ((2-メトキシ-5-ニトロフェニル) メチルア

〔実施例30〕

第1段階の出発物質として2,6-ジクロロベンズアルデヒドの代わりに (実施例14参照) 6-ヒドロキシ-2-メトキシベ

ミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン半水和物(融点212 ~ 215 °C)を得た。

元素分析: $C_{28}H_{31}N_3O_3 \cdot 0.5 H_2O$ に関する算出結果:
C, 72.08; H, 8.91; N, 9.01. 分析結果: C, 72.15;
H, 8.71; N, 9.21.

[実施例32]

出発物質として対応するシス-3-(環状)カルボニルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジンをそれぞれの場合において使用し、モル比率を上記と同じにして実施例18の手順を反復することにより、下記のシス-3-(環状)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジンを得た。

シス-3-(3-ヒドロキシ-2-ピリジル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン・1.75水和物、融点175 ~ 180 °C。

シス-3-(2-エチルフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン・0.25水和物、融点145 ~ 150 °C。

シス-3-(2-メトキシ-5-トリフルオロメチルフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン・0.25水和物、融点137 ~ 140 °C。

%)の純粋な(+)-シス-(1-ナフチルエチルウレイド)-2-(ビス(4-プロモフェニル)メチル)キマクリジンを融点284 ~ 285 °C; 589nmでの $[\alpha]_D^{20} + 82.0^\circ$ (C=1.0, ジメチルスルホキシド)の1.5水和物として得た。

元素分析: $C_{33}H_{33}Br_2N_3O$ に関する算出結果:
C, 61.22; H, 5.14; N, 6.49. 分析結果: C, 60.96;
H, 5.14; N, 6.43.

(B) 還流冷却器と窒素導入管とを備える125 mlの丸底反応フラスコに、上で得た1.10 g (0.0017モル)の中間物質と4.0 mlの水とを入れた。この水性混合物を攪拌しつつ8.0 mlの濃硫酸を注意深く加え、22時間緩やかに還流させた(浴温、約160 °C)。得られた暗色反応混合物を室温(約20 °C)まで冷却した後、水の中に注ぎ入れ、冷却混合物のpHを6 N水酸化ナトリウム水溶液でpH12に調節した。次に塩基化した水性混合物を塩化メチレンを用いて2度抽出し、残した有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水濾過した。脱水剤を濾別し溶液を減圧留去した後、残留物質をシリカゲルカラムにおいて、2:1(体積)の塩化メチレンとメタノール溶液の混合物を溶離剤とするクロマトグラフィーにかけ、製品としての粗製油状物を得た。この物質を

シス-3-(5-フルオロ-2-メトキシフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン、融点184 ~ 187 °C。

シス-3-(3-フルオロ-2-メトキシフェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン、融点159 ~ 162 °C。

シス-3-(2-(N-モノメチルアミノ)フェニル)メチルアミノ)-2-ベンズヒドリルキマクリジン・0.75水和物、融点178 ~ 179 °C。

[実施例33]

(A) 還流冷却器と窒素導入管とを備える125 mlの丸底反応フラスコに、2.28 g (0.00507モル)のシス-3-アミノ-2-(ビス(4-プロモフェニル)メチル)キマクリジン(E. J. Varvara, 米国特許第3,580,510号に記載の方法により製造)と1.0 g (0.00507モル)のS-(+)-(1-ナフチル)エチルイソシアネートとを40 mlのトルエンに全部溶解した溶液を入れた。この溶液を4時間還流した後、高温下で濾過して還流中に生じた不溶性白色沈澱物を回収した。こうして得た固体生成物をトルエンで洗浄した後、恒量まで真空乾燥して1.17 g (38

高温酢酸エチル中で木炭により脱色して、843 mg (84%)の純粋(-)-シス-3-アミノ-2-(ビス(4-プロモフェニル)メチル)キマクリジンを融点185 ~ 187 °Cの白色固体として得た。589nmでの $[\alpha]_D^{20} - 38.8^\circ$ (C=1.0, 塩化メチレン)。

元素分析: $C_{20}H_{22}Br_2N_2$ に関する算出結果: C, 53.38;
H, 4.93; N, 8.22. 分析結果: C, 53.18; H, 4.99;
N, 8.18.

(c) ディーン・スターク・トラップ、還流冷却器、窒素導入管を備える100 mlの丸底反応フラスコに、270 mg (0.0008モル)の(-)-シス-3-アミノ-2-(ビス(4-プロモフェニル)メチル)キマクリジン(上記で得たもの)と、122 mg (0.0009モル)の2-メトキシベンズアルデヒドと、2.0 mgのカンファースルホン酸と17 mlのトルエンとを入れた。反応混合物を24時間還流した後、室温(約20 °C)まで冷却し、減圧下でほぼ乾固して、粗製(-)-シス-3-(2-メトキシフェニル)メチレンアミノ)-2-(ビス(4-プロモフェニル)メチル)キマクリジンから實質的に成る固体残留物を得た。

(D) 上記メチレンアミン中間体(上記で得たもの)を3.0 ml

のテトラヒドロフランに溶かしたエーテル性混合物を、1.5 ml (0.003 モル) の 2.0 M ボランメチル硫化溶液で処理した。反応混合物を24時間還流した後、室温 (約20℃) まで冷却し、減圧下ではぼ乾固した。固体残留物を20mlのエタノールに溶かし、500 mgの固体炭酸ナトリウムおよび500 mgのフッ化セシウムで処理した後、9.5 日間還流した。混合物を周囲温度まで冷却し、減圧下ではぼ乾固した後、酢酸エチルと水の間で分配し、ひき続き2層に分離した。分離した有機層を炭酸ナトリウム水溶液、次いで食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水した。脱水剤を濾別し溶媒を減圧留去して、固体生成物を残留物として得た。この物質を溶離剤として7:3 (体積比) の塩化メチレン/メタノール混合物によりシリカゲル上でクロマトグラフィーにかけて、イソプロパノールとの初分後に220 mg (88%) の純粋 (-)-シス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-(ビス(4-ブロモフェニル)メチル)キヌクリジンを融点176~177.5℃で; 589nmでの $[\alpha]_D^{20} = -23.7^\circ$ (C=1.5, 塩化メチレン) の白色固体生成物として得た。

元素分析: $C_{28}H_{30}Br_2N_2O$ に関する算出結果: C, 58.98; H, 5.30; N, 4.91。分析結果: C, 58.62; H, 5.08;

クリジン (E.J. Varvara, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, p. 71 (1975)) を1.0 mlの2.8 M塩酸のメタノール溶液を含む12mlのメタノールに加えたものを入れた。攪拌を開始し、完全な溶液となったらすぐに810 mg (0.00375 モル) の5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒドを添加し、再び溶液となるまでさらに攪拌した。攪拌溶液に320 mg (0.0050 モル) のシアノボロ水素化ナトリウムを添加し、得られた反応混合物を室温 (約20℃) で16時間攪拌した。得られた沈澱物を吸引濾過して反応混合物から回収し、メタノールで洗浄した後、恒量になるまで真空乾燥して、715 mg (58%) の純粋なシス-3-[(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン半水和物、融点190~191℃を得た。

元素分析: $C_{28}H_{31}BrN_2O \cdot 0.5 H_2O$ に関する算出結果: C, 67.20; H, 6.44; N, 5.60。分析結果: C, 67.16; H, 6.13; N, 5.66。

[実施例36]

反応剤として5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒドの代わりに2-(カルボキシメトキシ)ベンズアルデヒドを使用した他は実施例35と同じ手順を、モル比率を上記と同じにして

N, 4.91。

[実施例34]

還流冷却器と窒素導入管とを備える20mlの丸底反応フラスコに、200 mg (0.000488モル) のシス-3-[(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)メチルアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン (実施例31の製品) を138 mg (0.002188モル) のギ酸アンモニウムと80mgの10%パラジウム・オン・カーボン触媒とを含む1.0 mlのエタノールに加えたものを入れた。反応混合物を室温 (約20℃) 45分間攪拌し、セライト (ケイソウ土) で濾過した濾液を減圧下ではぼ蒸発乾固した。こうして得た固体残留物をイソプロパノールから結晶化して、86mg (46%) の純粋シス-3-[(5-アミノ-2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン、融点184~189℃を得た。

元素分析: $C_{28}H_{38}N_2O$ に関する算出結果: C, 78.85; H, 7.78; N, 8.88。分析結果: C, 78.78; H, 7.87; N, 8.71。

[実施例35]

窒素導入管とを備えた95mlの丸底反応フラスコに、730 mg (0.0025モル) のシス-3-アミノ-2-ベンズヒドリルキヌ

クリジン (E.J. Varvara, Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, p. 71 (1975)) を1.0 mlの2.8 M塩酸のメタノール溶液を含む12mlのメタノールに加えたものを入れた。攪拌を開始し、完全な溶液となったらすぐに810 mg (0.00375 モル) の5-ブロモ-2-メトキシベンズアルデヒドを添加し、再び溶液となるまでさらに攪拌した。攪拌溶液に320 mg (0.0050 モル) のシアノボロ水素化ナトリウムを添加し、得られた反応混合物を室温 (約20℃) で16時間攪拌した。得られた沈澱物を吸引濾過して反応混合物から回収し、メタノールで洗浄した後、恒量になるまで真空乾燥して、715 mg (58%) の純粋なシス-3-[(5-ブロモ-2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-ベンズヒドリルキヌクリジン半水和物、融点190~191℃を得た。

[実施例37]

出発物質として2-(2,4-ジクロロフェニル)フェニルメチルキヌクリジン-3-オンと、ベンジルアミンの代わりに2-ベンズヒドリル-5-エチルキヌクリジン-3-オン (製造例Cの製品) と2-メトキシベンジルアミンを使用した他は実施例6と同じ2段階反応手順を、モル比率は上記と同じにして反復した。得られた対応最終生成物はシス-3-[(2-メトキシフェニル)メチルアミノ]-2-ベンズヒドリル-5-エチルキヌクリジン (収率11%) であった。この遊離塩基化合物をジエチルエーテルに溶解し、該溶液を塩化水素のエーテル溶液で処理することによって塩酸塩に変換した。

元素分析: $C_{30}H_{38}N_2O \cdot 2 HCl$ に関する算出結果: C, 70.18; H, 7.45; N, 8.45。分析結果: C, 70.52; H, 7.47; N, 8.03。

[実施例38]

元素分析: $C_{25}H_{84}N_2 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ に関する算
出結果: C, 70.72; H, 7.18; N, 5.68%; 分析結果: C,
70.85; H, 7.84; N, 5.37。

[illegible]

ALL DOCUMENTS SUBMITTED TO BE RELEVANT (CONTINUED FROM THE PREVIOUS SHEET)			
Category	Category of Document, with indication, where appropriate, of the relevant passage	Relevant to Claim No.	
X	US, A, 3506673 (EDWARD JOHN WARANA ET AL) 14 April 1970, see the whole document	1-37,47-48	
	--		
X	Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 17, No. 5, 1974, E.J. Warana et al: "Quinuclidine Chemistry. 2. Synthesis and Antiinflammatory Properties of 2-Substituted Benzhydryl-3-quinuclidinols", see page 497 - page 501	1-37,47-48	
	--		
X	Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 18, No. 1, 1975, E.J. Warana et al: "Quinuclidine Chemistry. 3. 19-cis-2-(4'-Chloro- benzhydryl)-3-quinuclidinol, a New Central Nervous System Stimulant. Importance of the Benzhydryl Configuration", see page 71 - page 74	1-37,47-48	
	--		
A	US, A, 3534053 (STEPHEN I. SALLAY ET AL) 13 October 1970 see the whole document	1-37,47-48	
	--		
A	EP, A2, 0289170 (BEECHAM GROUP PLC) 2 November 1988 whole document, particularly the claims	1-37,47-48	
	--		

[illegible]

国際調査報告

PCT/US 89/05338

SA 32911

This report lists the patent family members relating to the patent document cited in the international preliminary report.
The numbers are as indicated in the European Patent Office (EPO) file on 28/02/90.
The European Patent Office is to be kept aware of these publications which are merely given for information.

Patent document cited in international report	Publication date	Patent family members	Publication date
US-A- 3560510	02/02/71	NONE	
US-A- 3506672	14/04/70	DE-A- 730701 CH-A- 499520 DE-A- 1915142 FR-A- 2005129 GB-A- 1257387 NL-A- 6904655	29/09/69 30/11/70 02/10/69 05/12/69 15/12/71 01/10/69
US-A- 3506673	14/04/70	NONE	
US-A- 3534053	13/10/70	NONE	
EP-A2- 0289170	02/11/88	AU-O- 1510488 JP-A- 63280061	27/10/88 17/11/88

For more details about this report, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/81

第 1 頁の続き

⑤Int. Cl. 9

A 61 K 31/435

識別記号

ABE
ACJ

庁内整理番号

7252-4C